

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。
10/525507

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 9月 6日

出願番号
Application Number: 特願 2002-261873

[ST. 10/C]: [JP 2002-261873]

出願人
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

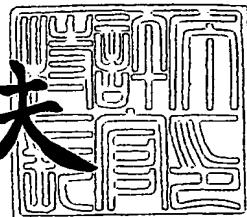
REC'D 23 OCT 2003
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 B02297

【提出日】 平成14年 9月 6日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D307/34

C07D333/04

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県川西市萩原台東1丁目25

【氏名】 ▲はま▼村 和雅

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府池田市五月丘5丁目1番3号 武田薬品五月丘寮
内

【氏名】 佐々木 茂和

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区菅原7丁目1番19-802号

【氏名】 天野 雄一郎

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府豊中市新田1-14-30 フレグランスA-1
03

【氏名】 坂本 潤一

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

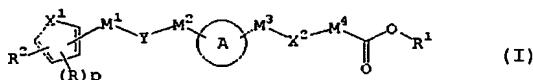
【書類名】 明細書

【発明の名称】 フランまたはチオフェン誘導体およびその医薬用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I)

【化 1】



[式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、

pは0、1または2を示し、pが2である場合、各Rは同一または異なっていてもよく、

R¹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、

R²は置換されていてもよい芳香族基を示し、

環Aは置換されていてもよい単環性芳香環または置換されていてもよい2環性芳香族縮合環を示し、

X¹は酸素原子または硫黄原子を示し、

X²は結合手、酸素原子または-S(O)_n-（ここで、nは0、1または2を示す）を示し、

Yは結合手、酸素原子、-S(O)_m-、-C(=O)-N(R³)-または-N(R³)-C(=O)-（R³は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、mは、0、1または2を示す）を示し、

M¹、M²およびM³は、それぞれ独立して、同一または異なっていてもよく、結合手または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、

M⁴は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示す。

（但し、（1）Yが酸素原子または-S(O)_m-である時、M¹は結合手ではなく、（2）Yが結合手であり、かつM¹およびM²のどちらか一方が結合手である時、M¹およびM²の他方は結合手でも、メチレンでもなく、（3）3-[

3- [[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸、4- [[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]ベンゼン酢酸、5- [[4- [(1Z)-2-カルボキシ-2-クロロエテニル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-2-チオフェンカルボン酸、3- [3- [[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸および4- [[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]ベンゼン酢酸を含まない。)]で表わされる化合物またはその薬理学的に許容され得る塩。

【請求項2】 Rが置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールである請求項1記載の化合物。

【請求項3】 pが1である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 R¹が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 R²が置換されていてもよいフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項6】 環Aが置換されていてもよい単環性芳香環である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 単環性芳香環がベンゼン環またはチアゾール環である請求項6記載の化合物。

【請求項8】 X¹が酸素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項9】 X²が結合手、酸素原子または硫黄原子である請求項1記載の化合物。

【請求項10】 Yが酸素原子または硫黄原子である請求項1記載の化合物。

【請求項11】 Yが-C(=O)-N(R³)-(R³は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、炭素原子はM¹と、窒素原子はM²と結合する)である請求項1記載の化合物。

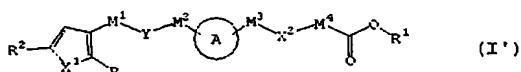
【請求項12】 R³が水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換さ

れていてもよいアリールである請求項1記載の化合物。

【請求項13】 M^1 、 M^2 および M^3 が、それぞれ独立して、同一または異なるあっていてもよく、結合手、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンであり、 M^4 がアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンである請求項1記載の化合物。

【請求項14】 式(I)が

【化2】



(式中、各記号は請求項1と同意義を示す)である請求項1記載の化合物。

【請求項15】 R が置換されていてもよいアルキル、アリールまたはシクロアルキルであり、

p が0または1であり、

R^1 が水素原子であり、

R^2 が置換されていてもよいフェニルであり、

環Aが置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよいチアゾール環であり、

X^1 が酸素原子であり、

X^2 が結合手または酸素原子であり、

Y が酸素原子または $-C(=O)-N(R^3)$ （ここで、 R^3 は水素原子、アルキルまたはアラルキルを示し、炭素原子は M^1 と、窒素原子は M^2 と結合する）であり、

M^1 、 M^2 および M^3 が、それぞれ独立して、同一または異なるあっていてもよく、結合手またはアルキレンであり、

M^4 がアルキレンである請求項1記載の化合物。

【請求項16】 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項17】 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項18】 請求項1記載の化合物またはそのプロド ラッグを含有して
なる核内受容体P P A R制御剤。

【請求項19】 請求項1記載の化合物またはそのプロド ラッグを含有して
なる核内受容体P P A Rに関連する疾患の予防または治療剤。

【請求項20】 核内受容体P P A Rに関連する疾患が脂質代謝異常症もし
くはその続発症、動脈硬化性疾患もしくはその続発症、糖尿病、または耐糖能不
全である請求項16記載の予防または治療剤。

【請求項21】 請求項1記載の化合物またはそのプロド ラッグを含有して
なる高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤。

【請求項22】 請求項1記載の化合物またはそのプロド ラッグを含有して
なるトリグリセリド低下剤。

【請求項23】 請求項1記載の化合物またはそのプロド ラッグを含有して
なる低密度リポタンパクーコレステロール低下剤。

【請求項24】 請求項1記載の化合物またはそのプロド ラッグを含有して
なる動脈硬化巣の進展抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた血中脂質代謝改善作用および血糖低下作用を有し、脂質代謝
異常症、動脈硬化性疾患およびそれらの続発症（例えば、虚血性心疾患、脳疾患
や末梢動脈閉塞症など）、糖尿病、耐糖能不全などの予防・治療剤として有用な
新規フランまたはチオフェン誘導体などに関する。

【0002】

【従来の技術】

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (Peroxisome Prolif erator Activated Receptor: PPAR) は1990
年に、脂肪分解に関する細胞内小器官であるペルオキシソームを増加させる作
用を仲介するタンパク質としてクローニングされた受容体であり（非特許文献1
参照）、エストロゲン、甲状腺ホルモンおよび脂溶性ビタミンなどをリガンドと

する核内受容体と同族の転写因子である。PPARにおいてはこれまでにPPAR α 、PPAR δ およびPPAR γ の3種のサブタイプが同定されている。PPAR α は肝臓、心臓、腎臓、副腎、消化管、骨格筋に、PPAR γ は免疫系臓器、大腸、小腸、副腎、脂肪細胞に主に発現しており、PPAR δ は組織特異性なく普遍的に発現していることが知られている。いずれのPPARもレチノイドXレセプター（RXR）と安定なヘテロ二量体を形成して標的遺伝子の特異的DNA認識配列（PPRE）に結合し制御を行う。

【0003】

PPAR α 作動薬はリポタンパク質リバーゼの増加（非特許文献2参照）とアポC-IIIの発現を抑制（非特許文献3参照）してトリグリセリドーリッヂリポタンパク質の異化を促進させる。また、肝臓、筋肉、脂肪、小腸などで各組織に特異的な脂肪酸転送タンパクと結合タンパクが誘導され（非特許文献4参照）、遊離脂肪酸の取り込みを促進させる。さらに、ミトコンドリアおよびペルオキシソームに局在する脂肪酸 β 酸化酵素を強力に亢進させる（非特許文献5参照）。また、PPAR α はヒトにおいてアポA-I遺伝子を正に調節することが報告されている（非特許文献6参照）。これらの結果としてPPAR α 作動薬は、血中からのトリグリセリド消失を促進することに加え、トリグリセリド合成および超低密度リポタンパク質の分泌を抑制して血清トリグリセリドを低下させるとともに、血中高密度リポタンパク質を増加させて、血中脂質組成を改善させる。PPAR α 作動薬としてはフィブリート系薬剤として知られている脂質低下薬がすでに臨床で用いられており、PPAR α 作動薬が高脂血症等の予防および／または治療薬として有用であることを明らかにしている。また、PPAR α 作動薬が有する生理作用としては、肝臓と小腸でATP産生系の最終段階である酸化的リン酸化を阻害する脱共役タンパクのひとつUCP2（uncoupling protein-2）を誘導する作用が判明しており（非特許文献7および8参照）、骨格筋においてもUCP-3（uncoupling protein-3）を誘導する事が知られていることから（非特許文献9参照）、エネルギー消費の亢進による抗肥満作用やインスリン抵抗性改善作用（非特許文献10参照）が期待される。さらに、PPAR α はヒト大動脈平滑筋細胞において発現し、PP

AR α 作動薬は IL-1 β 刺激による IL-6 の誘導を抑制すること（非特許文献 11 参照）や、 TNF- α や IL-1 β による血管内皮細胞の VCAM-1 発現を抑制すること（非特許文献 12 参照）が報告されており、炎症過程を伴うアテローム性動脈硬化の形成を抑制することが示唆されている。また、 PPAR α 作動薬は SR-BI (scavenger receptor B class I) および ABCA1 (ATP binding cassette transporter A1) の発現を上昇させることが見出されており（非特許文献 13 および 14 参照）、コレステロール逆転送系を亢進させて抗動脈硬化的に働くことが示唆されている。また、小腸での ABCA1 発現増強は遊離コレステロールの腸管排泄を促進することから（非特許文献 15 参照）、血清コレステロール低下作用も期待できる。一方、 PPAR α 作動薬によりマウスのフィブリノーゲンの血清レベルが低下するという報告がなされ（非特許文献 16 参照）、血栓形成を抑制することによってplaque形成後の心血管イベントを抑制する可能性を示している。

【0004】

PPAR δ (PPAR β あるいはヒトの場合 NUCI とも称される) の内因性リガンド候補として長鎖脂肪酸やカルパプロスタサイクリンが挙げられる。PPAR δ は普遍的に発現しているが、特に発現が強いのは腸、腎臓、心臓である。PPAR δ 選択性的作動薬はマクロファージ、線維芽細胞、腸管細胞においてapo A-I 依存的なコレステロール搬出を促進し、肥満アカゲザルにおいて血中の高密度リポタンパクを上昇させ、低密度リポタンパク、空腹時トリグリセリドおよび空腹時インスリンを低下させることが（非特許文献 17 参照）、db/db マウスにおいて HDL-C 増加作用を示すこと（非特許文献 18 参照）が報告されている。したがって、PPAR δ の作動薬は、血中脂質組成改善薬となり得ると考えられ、動脈硬化進展抑制あるいは治療薬となる可能性があり、さらに、シンドローム X のリスク要因を軽減し虚血性心疾患等の発症を予防する薬剤となる可能性がある。また、PPAR δ の作動薬はグリア細胞の分化・増殖を誘導することが知られている（非特許文献 19 および 20 参照）。さらに、PPAR δ 作動薬は、マウス前駆脂肪細胞の分化促進作用を示すこと（非特許文献 21 ～ 23 参

照)；ラットおよびヒト骨格筋細胞のUCP-2およびUCP-3発現促進作用を示すこと(非特許文献24および25参照)；高浸透圧ストレスによる腎髄質細胞死を抑制すること(非特許文献26参照)が報告されている。さらに、PPAR δ が、大腸癌(非特許文献27および28参照)、妊娠時の着床(非特許文献29参照)、破骨細胞における骨吸収作用(非特許文献30参照)、炎症におけるアポプトーシス(非特許文献31参照)、脳における2型アシル-C_oA合成酵素の制御(非特許文献32参照)と関連することが報告されている。またPPAR δ 作動薬について、特許文献1にアテローム硬化症の予防、治療薬としての使用が、特許文献2に糖尿病治療薬、抗肥満薬としての使用が開示されている。

【0005】

PPAR γ は脂肪細胞分化のごく初期にその発現が誘導され、マスター・レギュレーターとして脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしている。PPAR γ については、近年、プロスタグランジンD₂の代謝物である15-デオキシ- Δ 12.14プロスタグランジンJ₂がPPAR γ の内因性リガンドである可能性が示唆され、さらに、チアゾリジンジオン誘導体に代表される一種のインスリン感受性増強薬がPPAR γ のリガンド活性を有し、その強さと血糖低下作用あるいは脂肪細胞分化促進作用が平行することが判明した(非特許文献33～35参照)。さらに、最近、①ヒト脂肪肉腫由来の培養細胞にPPAR γ が発現し、PPAR γ リガンドの添加によってその増殖が停止すること(非特許文献36参照)、②インドメタシン、フェノプロフェンに代表されるノンステロイド抗炎症薬がPPAR γ リガンド活性を持つこと(非特許文献37参照)、③活性化されたマクロファージでPPAR γ が高発現し、そのリガンド添加によって炎症に関与する遺伝子の転写が阻害されること(非特許文献38参照)、④PPAR γ リガンドが、単球による炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)の産生を抑制すること(非特許文献39参照)などが判明している。

【0006】

PPAR受容体結合剤としては、例えば特許文献3～22等に開示されている。

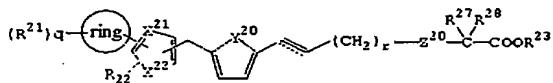
【0007】

一方、フランまたはチオフェン構造を有する化合物としては、下記文献に記載の化合物等が知られている。

特許文献6には、PPARリガンド受容体結合剤として、式

【0008】

【化3】



【0009】

[式中、R21はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル、ハロゲン原子、C1～4アルコキシ、C1～4アルキルチオ、ニトロ、NR24R25（基中、R24およびR25はそれぞれ独立して、C1～4アルキルを表わす。）、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、炭素環またはヘテロ環（炭素環およびヘテロ環は、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ハロゲン原子またはトリフルオロメチルから選ばれる基で置換されていてもよい。）を表わし、

R22は水素原子、C1～8アルキル、ハロゲン原子、C1～4アルコキシ、C1～4アルキルチオ、ニトロ、NR24R25（基中、R24およびR25はそれぞれ独立して、C1～4アルキルを表わす。）、シアノ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメチルオキシを表わし、

R23は水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

X21は-N-または-CH-を表わし、

X22およびY20はそれぞれ独立して、-O-、-S-または-NR26-（基中、R26は水素原子またはC1～4アルキルを表わす。）を表わし、

Z20は-O-または-S(O)p'-(基中、p'は0、1または2を表わす。)を表わし、

R27およびR28は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表わすか、あるいはそれらが結合する炭素原子と一緒にになって、C3～7シクロ

アルキレンを表わし、

【0010】

【化4】

④

【0011】

は炭素環またはヘテロ環を表わし、

【0012】

【化5】

=====

は二重結合または三重結合を表わし、

q および r はそれぞれ独立して、1～3を表わす。】

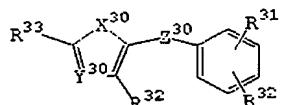
で示される化合物、それらの非毒性塩及びそれらの水和物が記載されている。

【0013】

特許文献23には

【0014】

【化6】



【0015】

[式中、X30は-C(R34)=または-N=、

Y30は-C(R34)=N-、-N=C(R34)-、-C(R34)=C(R34)-、-O-、-S-または-N(R34)-、

Z30は-(CH2)n'O-、-(CH2)n'-S-、-(CH2)n'-N(R34)-、-C(=O)-N(R34)-、-(CH2)n'S(O)-

、-(CH2)n'SO2-、-C(R34)=C(R34)-または-C≡C-、

R³¹は—(CH₂R³⁷)_nCOOR³⁴、

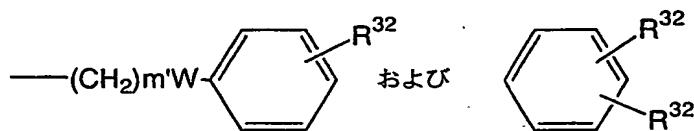
n'は、各々、独立して0～5、

R³²は、各々、独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノまたはハロゲン、

R³³は、

【0016】

【化7】



【0017】

Wは結合であるかまたは—O—、—S—、—N(R³⁴)—、

m'は1～15、

R³⁴は、各々、独立して水素または低級アルキル、

R³⁷は水素またはメチルを意味する】(式中の説明は必要な部分を抜粋した)

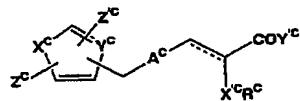
で示される化合物、およびその医薬上許容される塩が、抗アレルギーおよび抗炎症剤として開示されている。

【0018】

特許文献24には

【0019】

【化8】

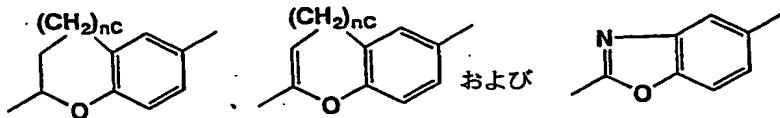


【0020】

【式中、Acは

【0021】

[化9]



はであり； nC は0または1であり；

は結合を表わすかまたは結合を表わさず；

R'C₆はC₁ないしC₈アルキル、C₃ないしC₇シクロアルキル、C₃ないしC₈アルケニル、C₃ないしC₈アルキニルフェニル、C₇ないしC₈フェニルアルキル、C₂ないしC₈アルカノイル、または、C₁ないしC₃アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁ないしC₃アルコキシ、フッ素または塩素でモノーまたはジ置換された前記の基の一つであり；

X c は、S、O、NR₂c、-CH=CH-、-CH=N-または-N=CH-であり；

[0 0 2 2]

R^2C は、水素、C1ないしC3アルキル、フェニルまたはベンジルであり；

Y C は C H または N であり；

Z' C は水素、C 1 ないし C 7 アルキル、C 3 ないし C 7 シクロアルキル、フェニル、または C 1 ないし C 3 アルキル、トリフルオロメチル、C 1 ないし C 3 アルコキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、フッ素または塩素でモノージ置換されたフェニルであり：

X 'c は O、S、SO または SO₂ であり；

Y 'Cはヒドロキシ、C1ないしC3アルコキシ等であり；

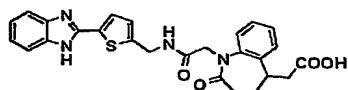
Z 「C は水素またはC 1ないしC 3アルキルである】で示される化合物が血糖低下作用および血中脂質低下作用を有していることが記載されている。

[0 0 2 3]

特許文献25には

[0 0 2 4]

【化10】



【0025】

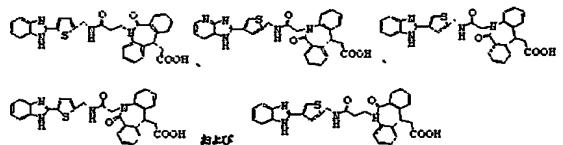
がインテグリン受容体リガンドとして記載されている。

【0026】

特許文献26には

【0027】

【化11】



【0028】

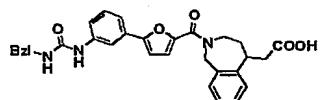
がインテグリン受容体リガンドとして記載されている。

【0029】

特許文献27には

【0030】

【化12】



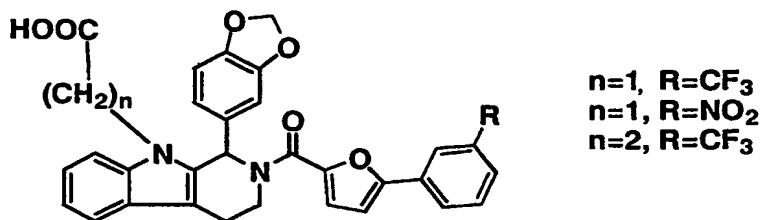
【0031】

がインテグリン受容体リガンドとして記載されている。

【0032】

特許文献28には

【化13】



【0033】

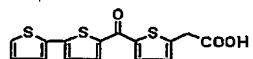
がホスホジエステラーゼ阻害剤として記載されている。

【0034】

特許文献29には

【0035】

【化14】



【0036】

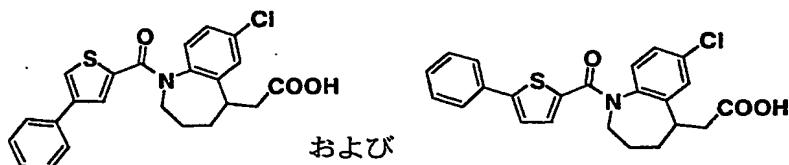
が抗癌剤、転位抑制剤として記載されている。

【0037】

特許文献30には

【0038】

【化15】



【0039】

が、バゾプレッシン受容体に親和性を有する化合物の原料として記載されている。

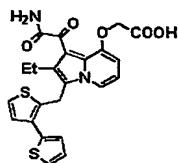
。

【0040】

非特許文献40には

【0041】

【化16】



【0042】

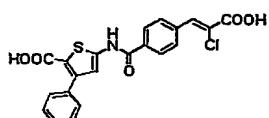
が、分泌型ホスホリパーゼA₂阻害剤として記載されている。

【0043】

特許文献31には

【0044】

【化17】



【0045】

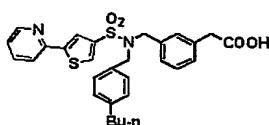
が、トロンボポエチン受容体アゴニストの原料として記載されている。

【0046】

特許文献32には

【0047】

【化18】



【0048】

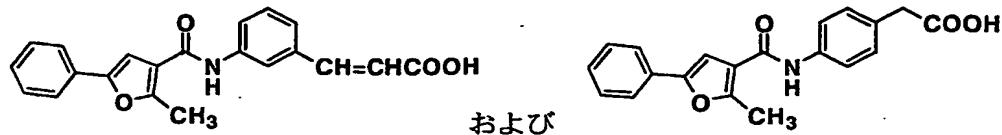
が、プロスタグランジンアゴニストとして記載されている。

【0049】

非特許文献41に

【0050】

【化19】



【0051】

が掲載されている。

【0052】

【特許文献1】

国際公開第92/10468号パンフレット

【特許文献2】

国際公開第97/28115号パンフレット

【特許文献3】

国際公開第00/64876号パンフレット

【特許文献4】

国際公開第02/144291号パンフレット

【特許文献5】

国際公開第01/79197号パンフレット

【特許文献6】

国際公開第00/23442号パンフレット

【特許文献7】

国際公開第99/46232号パンフレット

【特許文献8】

特開2001-261612号公報

【特許文献9】

国際公開第01/92201号パンフレット

【特許文献10】

国際公開第00/75103号パンフレット

【特許文献11】

国際公開第01/60807号パンフレット

【特許文献12】

米国特許出願公開第2002/0037911号明細書

【特許文献13】

米国特許第6369055号明細書

【特許文献14】

米国特許出願公開第2002/0022656号明細書

【特許文献15】

国際公開第97/28149号パンフレット

【特許文献16】

米国特許出願公開第US2002/0042441号明細書

【特許文献17】

国際公開第01/00603号パンフレット

【特許文献18】

国際公開第02/18355号パンフレット

【特許文献19】

国際公開第02/16331号パンフレット

【特許文献20】

国際公開第02/16332号パンフレット

【特許文献21】

国際公開第01/16120号パンフレット

【特許文献22】

国際公開第97/36579号パンフレット

【特許文献23】

特開平01-143856号公報

【特許文献24】

特表平05-507920号公報

【特許文献25】

国際公開第01/93840号パンフレット

【特許文献26】

国際公開第01/10847号パンフレット

【特許文献27】

国際公開第01/23357号パンフレット

【特許文献28】

国際公開第01/87038号パンフレット

【特許文献29】

国際公開第99/6393号パンフレット

【特許文献30】

特開平09-221476号公報

【特許文献31】

国際公開第01/53267号パンフレット

【特許文献32】

国際公開第99/19300号パンフレット

【非特許文献1】

「Nature」、1990年、347、p.645

【非特許文献2】

「EMBO Journal」、1996年、15、p. 5336

【非特許文献3】

「Journal of Clinical Investigation」、1995年、95、p.

705

【非特許文献4】

「Journal of Biological Chemistry」、1998年、273、p.

16710

【非特許文献5】

「Journal of Biological Chemistry」、1998年、273、p.

5678

【非特許文献6】

「Journal of Biological Chemistry」、1994年、269、p.

31012

【非特許文献7】

「Biochemical and Biophysical Research Communications」、1999年、257、p. 879

【非特許文献8】

「Biochimica et Biophysica Acta」、2001年、1530、p. 15

【非特許文献9】

「FASEB Journal」、2001年、15、p. 833

【非特許文献10】

「Diabetes」、2001年、50、p. 411

【非特許文献11】

「Nature」、1998年、393、p. 790

【非特許文献12】

「Circulation」、1999年、99、p. 3125

【非特許文献13】

「Circulation」、2000年、101、p. 2411

【非特許文献14】

「Nature Medicine」、2001年、7、p. 53

【非特許文献15】

「Journal of Clinical Investigation」、2001年、108、p. 303

【非特許文献16】

「Blood」、93、1999年、p. 2991

【非特許文献17】

「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」、2001年、98、p. 5306

【非特許文献18】

「FEBS Letters」、2000年、473、p. 333、

【非特許文献19】

「Molecular and Cellular Biology」、2000年、20、p. 51

19

【非特許文献20】

「Glia」、2001年、33、p. 191

【非特許文献21】

「Journal of Biological Chemistry」、1999年、274、p.

21920

【非特許文献22】

「Journal of Biological Chemistry」、2000年、275、p.

38768

【非特許文献23】

「Journal of Biological Chemistry」、2001年、276、p.

3175

【非特許文献24】

「Journal of Biological Chemistry」2001年、276、p. 1

0853

【非特許文献25】

「Endocrinology」、2001年、142、p. 418

9

【非特許文献26】

「Journal of Biological Chemistry」、2002年、277、p.

21341

【非特許文献27】

「Cell」、1999年、99、p. 335

【非特許文献28】

「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」、2001年、98、p. 2598

【非特許文献29】

「Genes and Development」、1999年、13、p. 1561

【非特許文献30】

「Journal of Biological Chemistry」、2000年、275、p.

8126

【非特許文献31】

「Genes and Development.」、2001年、15、p. 3263

【非特許文献32】

「Journal of Biological Chemistry」、1999年、274、p.

35881

【非特許文献33】

「Cell」、1995年、83、p. 803

【非特許文献34】

「Journal of Biological Chemistry」、1995年、270、p.

12953

【非特許文献35】

「Journal of Medicinal Chemistry」、1996年、39、p. 65

5

【非特許文献36】

「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」、1997年、94、p. 237

【非特許文献37】

「Journal of Biological Chemistry」、1997年、272、p.

3406

【非特許文献38】

「Nature」、1998年、391、p. 79

【非特許文献39】

「Nature」、1998年、391、p. 82

【非特許文献40】

「Journal of Medicinal Chemistry」、1996年、39、p. 36

36

【非特許文献41】

「CHEMCA TS」[online]

【0053】

【発明が解決しようとする課題】

PPARに関連する疾患（例えば、脂質代謝異常症、動脈硬化性疾患およびそれらの続発症（例えば、虚血性心疾患、脳疾患や末梢動脈閉塞症など）、糖尿病、耐糖能不全など）の予防・治療剤として有用であり、かつ、副作用が少ない等、医薬として優れた性質を有する新規化合物の開発が望まれている。

【0054】

【課題を解決するための手段】

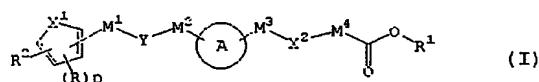
本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記の特異な構造を有するフラン誘導体およびチオフェン誘導体を初めて合成し、これらの化合物が予想外にも、PPARを制御し、PPARに関連する上記疾患に対する優れた予防・治療作用を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、下記(1)～(24)の通りである。

(1) 式(I)

【0055】

【化20】



【0056】

[式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、

pは0、1または2を示し、pが2である場合、各Rは同一または異なっていてもよく、

R¹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、

R²は置換されていてもよい芳香族基を示し、

環Aは置換されていてもよい単環性芳香環または置換されていてもよい2環性芳

香族縮合環を示し、

X¹は酸素原子または硫黄原子を示し、

X²は結合手、酸素原子または-S (O)_n-（ここで、nは0、1または2を示す）を示し、

Yは結合手、酸素原子、-S (O)_m-、-C (=O)-N (R³)-または-N (R³)-C (=O)-(R³は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、mは、0、1または2を示す）を示し、

M¹、M²およびM³は、それぞれ独立して、同一または異なっていてもよく、結合手または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、

M⁴は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示す。

（但し、（1）Yが酸素原子または-S (O)_m-である時、M¹は結合手ではなく、（2）Yが結合手であり、かつM¹およびM²のどちらか一方が結合手である時、M¹およびM²の他方は結合手でも、メチレンでもなく、（3）3-[3-[[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸、4-[[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]ベンゼン酢酸、5-[4-[[(1Z)-2-カルボキシ-2-クロロエテニル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-2-チオフェンカルボン酸、3-[3-[[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸および4-[[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]ベンゼン酢酸を含まない。）]で表わされる化合物またはその薬理学的に許容され得る塩。

(2) Rが置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールである上記(1)の化合物。

(3) pが1である上記(1)の化合物。

(4) R¹が水素原子である上記(1)の化合物。

(5) R²が置換されていてもよいフェニルである上記(1)の化合物。

(6) 環Aが置換されていてもよい单環性芳香環である上記(1)の化合物。

(7) 単環性芳香環がベンゼン環またはチアゾール環である上記(6)の化合物。

(8) X¹ が酸素原子である上記(1)の化合物。

(9) X² が結合手、酸素原子または硫黄原子である上記(1)の化合物。

(10) Y が酸素原子または硫黄原子である上記(1)の化合物。

(11) Y が -C(=O)-N(R³) - (R³ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、炭素原子は M¹ と、窒素原子は M² と結合する) である上記(1)の化合物。

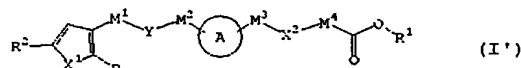
(12) R³ が水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールである上記(11)の化合物。

(13) M¹、M² および M³ が、それぞれ独立して、同一または異なっていてもよく、結合手、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンであり、M⁴ がアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンである上記(1)の化合物。

(14) 式 (I) が

【0057】

【化21】



【0058】

(式中、各記号は上記(1)と同意義を示す) である上記(1)の化合物。

(15) R が置換されていてもよいアルキル、アリールまたはシクロアルキルであり、
 p が 0 または 1 であり、
 R¹ が水素原子であり、
 R² が置換されていてもよいフェニルであり、
 環 A が置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよいチアゾール環であり、
 X¹ が酸素原子であり、

X²が結合手または酸素原子であり、

Yが酸素原子または-C(=O)-N(R³)-（ここで、R³は、水素原子、アルキルまたはアラルキルを示し、炭素原子はM¹と、窒素原子はM²と結合する）であり、

M¹、M²およびM³が、それぞれ独立して、同一または異なっていてもよく、結合手またはアルキレンであり、

M⁴がアルキレンである上記(1)の化合物。

(16) 上記(1)の化合物のプロドラッグ。

(17) 上記(1)の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

(18) 上記(1)の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる核内受容体PPAR制御剤。

(19) 上記(1)の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる核内受容体PPARに関連する疾患の予防または治療剤。

(20) 核内受容体PPPARに関連する疾患が脂質代謝異常症もしくはその続発症、動脈硬化性疾患もしくはその続発症、糖尿病、または耐糖能不全である上記(16)の予防または治療剤。

(21) 上記(1)の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる高密度リポタンパク-コレステロール上昇剤。

(22) 上記(1)の化合物またはそのプロドラッグを含有してなるトリグリセリド低下剤。

(23) 上記(1)の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる低密度リポタンパク-コレステロール低下剤。

(24) 上記(1)の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる動脈硬化巣の進展抑制剤。

【0059】

以下、各記号の定義を説明する。

Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基として

は、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式—脂肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基などが挙げられる。これらの炭化水素基の炭素数は、好ましくは1ないし15である。

脂肪族炭化水素基としては、炭素数1ないし15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル等が挙げられる。

アルキルの好適な例としては、炭素数1ないし10のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられ、中でも炭素数1～4のアルキル（特に、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル）が好ましい。

アルケニルの好適な例としては、炭素数2ないし10のアルケニル、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。

アルキニルの好適な例としては、炭素数2ないし10のアルキニル、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。

【0060】

脂環式炭化水素基としては、炭素数3ないし12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニルなどが挙げられる。

シクロアルキルの好適な例としては、炭素数3ないし10のシクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シク

ロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビシクロ [2. 2. 2] オクチル、ビシクロ [3. 2. 1] オクチル、ビシクロ [3. 2. 2] ノニル、ビシクロ [3. 3. 1] ノニル、ビシクロ [4. 2. 1] ノニル、ビシクロ [4. 3. 1] デシルなどが挙げられ、中でもシクロヘキシルが好ましい。

シクロアルケニルの好適な例としては、炭素数3ないし10のシクロアルケニル、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

シクロアルカジエニルの好適な例としては、炭素数4ないし10のシクロアルカジエニル、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

【0061】

脂環式-脂肪族炭化水素基としては、例えば前記脂環式炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもの（例、シクロアルキル-アルキル、シクロアルケニル-アルキル等）が挙げられ、なかでも炭素数4ないし9の脂環式-脂肪族炭化水素基が好ましい。脂環式-脂肪族炭化水素基の好適な例としては、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。

【0062】

芳香脂肪族炭化水素基としては、例えば炭素数7ないし13の芳香脂肪族炭化水素基（例、炭素数7ないし13のアラルキル、炭素数8ないし13のアリールアルケニル等）などが挙げられる。芳香脂肪族炭化水素基の好適な例としては、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピルなどの炭素数7ないし9のフェニルアルキ

ル；1-ナフチルメチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルメチル、2-ナフチルエチルなどの炭素数11ないし13のナフチルアルキル；スチリルなどの炭素数8ないし10のフェニルアルケニル；2-(2-ナフチルビニル)などの炭素数12ないし13のナフチルアルケニルなどが挙げられる。

【0063】

芳香族炭化水素基(アリール)としては、炭素数6ないし14の芳香族炭化水素基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレン、ビフェニリルなどが挙げられる。なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。該芳香族炭化水素基は、部分的に水素化されていてもよく、部分的に水素化された芳香族炭化水素基としては、例えばテトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

Rで示される「炭化水素基」は、好ましくは、炭素数1ないし10のアルキル、炭素数3ないし10のシクロアルキル、炭素数7ないし13のアラルキル、炭素数6ないし14のアリールなどである。

【0064】

Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環としては、例えば芳香族複素環および非芳香族複素環が挙げられる。

芳香族複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5~7員の単環式芳香族複素環または縮合芳香族複素環が挙げられる。該縮合芳香族複素環としては、例えばこれら5~7員の単環式芳香族複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した環等が挙げられる。芳香族複素環の好適な例としては、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、インドール、1H-インダゾール、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジン、1H-ピロロピリジン、1H-イミダゾ

ピリジン、1H-イミダゾピラジン、トリアジン、インキノリン、ベンゾチアジアゾールなどが挙げられる。芳香族複素環は、好ましくは5または6員芳香族複素環、さらに好ましくはフラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラゾール、オキサゾール、チアゾールなどである。

非芳香族複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の単環式非芳香族複素環または縮合非芳香族複素環が挙げられる。該非芳香族縮合複素環としては、例えばこれら5～7員の単環式非芳香族複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した環等が挙げられる。非芳香族複素環の好適な例としては、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、テトラヒドロフラン、アゼパン、テトラヒドロピリジンなどが挙げられる。

【0065】

Rで示される炭化水素基および複素環基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；スルホ；シアノ；アジド；ニトロ；ニトロソ；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2ないし6のアルケニル（例、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキニル（例、エチニル、1-プロピニルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数3ないし10のシクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素

数6ないし14のアリール（例、フェニル、ナフチルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数7ないし13のアルキル（例、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、ホルミル、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2ないし8のアシル、および1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし8のスルホニルから選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ；アミジノ；ホルミル；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2ないし8のアシル；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし8のスルホニル；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし8のスルフィニル；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）でモノあるいはジ置換されていてもよいホスホノ；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファモイル；カルボキシ；1ないし3個の

ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2ないし8のアルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）；ヒドロキシ；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2ないし5のアルケニルオキシ（例、アリル（allyl）オキシ、クロチルオキシ、2-ペントニルオキシなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数7ないし13のアラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数6ないし14のアリールオキシ（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）；メルカプト；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、トリフルオロメチルチオなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数7ないし13のアラルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数6ないし14のアリールチオ（例、フェニルチオ、ナフチルチオなど）；オキソ；チオキソなどが挙げられ、好ましくはハロゲン原子（特にフッ素）、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシなどが挙げられる。

【0066】

アシルの好適な例としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2ないし8のアシル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、シクロブタンカルボニル、シクロヘンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、クロトニル、ベンゾイル、ニコチノイル

、イソニコチノイル、トリフルオロアセチルなど）などが挙げられる。

スルホニルの好適な例としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし8のスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニルなど）などが挙げられる。

スルフィニルの好適な例としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし8のスルフィニル（例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニル、ベンゼンスルフィニル、p-トルエンスルフィニル、トリフルオロメタンスルフィニルなど）などが挙げられる。

ホスホノの好適な例としては、例えば環を形成していてもよい（モノーもしくはジー炭素数1～4のアルキル）ホスホノ（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イルなど）などが挙げられる。

【0067】

このうち、Rとしては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキルおよび置換されていてもよいシクロアルキルが好ましい。

【0068】

pは0、1、2を示す。すなわち、置換基Rは存在しないか、1個または2個存在する。Rが2個存在する場合（pは2）、各Rは同一でも、異なっていてもよい。

好ましくは、Rは1個存在する（pは1）。

【0069】

R¹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す。

R¹における「炭化水素基」は、Rにおける「炭化水素基」と同義であり、中でもエチルなどのアルキルが好ましい。該炭化水素基は、Rにおける「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などで置換されていても

よい。置換基の位置は、置換可能な位置であればいずれでもよく、1またはそれ以上であってもよく、2以上置換する場合、置換基は同一でも異なっていてもよい。

R¹としては、水素原子が好ましい。

【0070】

R²は置換されていてもよい芳香族基を示す。

R²における「芳香族基」としては、芳香族炭化水素基および芳香族複素環基が挙げられ、「芳香族炭化水素基」とは、Rにおける「炭化水素基」の1つとして例示された「芳香族炭化水素基」と同義であり、Rにおける「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などで置換されていてもよい。置換基の位置は、置換可能な位置であればいずれでもよく、1またはそれ以上であってもよく、2以上置換する場合、置換基は同一でも異なっていてもよい。

【0071】

R²における「芳香族複素環基」とは、Rにおける「複素環基」の1つとして例示された「芳香族複素環基」と同義であり、Rにおける「複素環基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などで置換されていてもよい。置換基の位置は、置換可能な位置であればいずれでもよく、1またはそれ以上であってもよく、2以上置換する場合、置換基は同一でも異なっていてもよい。

【0072】

R²としては、置換されていてもよい、炭素数6ないし14の芳香族炭化水素基（好ましくはフェニル）および5または6員芳香族複素環基（好ましくはピリジル、フリル、チエニル）が好ましく、中でも置換されていてもよいフェニルが好ましい。好ましい置換基としては、1) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）；2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチルなど）；3) 炭素数6ないし14のアリール（例、フェニルなど）；4) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシなど）；

5) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキルチオ（例、メチルチオなど）などが挙げられる。

R²としては、上記1)～5)から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい炭素数6ないし14の芳香族炭化水素基（好ましくはフェニル）または5または6員芳香族複素環基（好ましくはピリジル、フリル、チエニル）がより好ましく、中でも上記1)、2)および4)から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニルが特に好ましい。

【0073】

X¹は酸素原子または硫黄原子を示す。

X¹は酸素原子が好ましい。

【0074】

X²は結合手、酸素原子または-S(O)_n-（ここで、nは0、1または2を示す）を示す。

X²は結合手、酸素原子または硫黄原子（nが0）が好ましい。

【0075】

Yは結合手、酸素原子、-S(O)_m-、-C(=O)-N(R³)-または-N(R³)-C(=O)-（R³は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、mは、0、1または2を示す）を示す。

Yとしては-O-、-S-、または-C(=O)-N(R³)-（R³は前記と同意義を示す）が好ましい。

【0076】

R³における「炭化水素基」は、Rにおける「炭化水素基」と同義であり、メチル、プロピル、ヘプチルなどの脂肪族炭化水素基、ベンジル基などの芳香脂肪族炭化水素基が好ましい。該炭化水素基は、Rにおける「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などで置換されていてもよい。置換基の位置は、置換可能な位置であればいずれでもよく、1またはそれ以上であってもよく、2以上置換する場合、置換基は同一でも異なっていてもよい。

【0077】

R³における「複素環基」は、Rにおける「複素環基」と同義であり、Rにおける「複素環基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などで置換されていてもよい。置換基の位置は、置換可能な位置であればいずれでもよく、1またはそれ以上であってもよく、2以上置換する場合、置換基は同一でも異なっていてもよい。

【0078】

R³としては、好ましくは水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールが挙げられる。

【0079】

環Aは置換されていてもよい単環性芳香環または置換されていてもよい2環性芳香族縮合環を示し、置換されていてもよい単環性芳香環が好ましい。

環Aにおける「単環性芳香環」とは、環を構成する原子としては炭素原子以外に、ヘテロ原子（例えば酸素原子、窒素原子、硫黄原子など）を含んでいてもよく、しかも芳香族性である環のことであり、例えばベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾールなどが挙げられ、中でもベンゼン、チアゾールが好ましい。当該単環性芳香環はRにおける「炭化水素基」および「複素環基」が有していてもよい置換基として例示された置換基など、好ましくは炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシで置換されていてもよい。環Aにおける芳香環は、これら置換基で1または2以上置換されていてもよい。置換基はもちろん、芳香環の置換可能な位置と結合する。

【0080】

環Aにおける「2環性芳香族縮合環」とは、芳香族性を示す2環が縮合して得られる環であり、各環を構成する原子としては炭素原子以外に、ヘテロ原子（例えば酸素原子、窒素原子、硫黄原子など）を含んでいてもよい。当該縮合環としては例えばナフタレン、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、ベンゾフラン、

ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、インドール、1H-インダゾール、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジン、1H-ピロロピリジン、1H-イミダゾピリジン、1H-イミダゾピラジン、トリアジン、イソキノリン、ベンゾチアジアゾールなどが挙げられ、中でもナフタレン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾールなどが好ましい。当該縮合環は、Rにおける「炭化水素基」および「複素環基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などで置換されていてもよい。環Aにおける2環性芳香族縮合環は、これら置換基で1または2以上置換されていてもよい。置換基はもちろん、2環性芳香族縮合環の置換可能な位置と結合する。

【0081】

M¹、M²およびM³は、それぞれ独立して、同一または異なっていてもよく、結合手または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、M⁴は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示す。

M¹、M²、M³およびM⁴で示される「2価の脂肪族炭化水素基」としては、例えばアルキレン、アルケニレン、アルキニレンなどが挙げられる。好ましくは炭素数1ないし20、より好ましくは1ないし6の2価の脂肪族炭化水素基であり、さらに好ましくは

(1) C₁-20アルキレン(好ましくはC₁-6アルキレン、例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-(CH(CH₃))₂-、-(CH₂)₂C(CH₃)₂-、-(CH₂)₃C(CH₃)₂-、-CH(CH₂CH₂CH₃)-；

(2) C₂-20アルケニレン(好ましくはC₂-6アルケニレン、例えば、-C=CH-、-CH₂-CH=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-C₂H₂-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-など)；

(3) C₂-20アルキニレン(好ましくはC₂-6アルキニレン、例えば、-C≡C-、-CH₂-C≡C-、-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-など)などである。

なかでも、C₁-6アルキレンおよびC₂-6アルケニレンが好ましい。

該「脂肪族炭化水素基」は置換基を有していてもよく、置換基としては、例え

ば、Rにおける「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などが挙げられる。M¹、M²、M³およびM⁴における「2価の脂肪族炭化水素基」は、これら置換基で1または2以上置換されていてもよい。置換基はもちろん、「脂肪族炭化水素基」の置換可能な位置と結合する。

【0082】

R、R²および

【0083】

【化22】



【0084】

(式中、記号は前記と同意義を示す) は、環

【0085】

【化23】

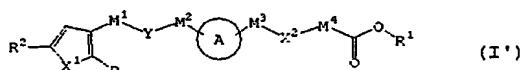


【0086】

(式中、記号は前記と同意義を示す) の置換可能ないずれの位置に置換していく もよく、

【0087】

【化24】



【0088】

(式中、記号は前記と同意義を示す) で表される置換位置が好ましい。

【0089】

本発明における式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)ともいう)の好適な態様としては、

Rが置換されていてもよいアルキル、アリールまたはシクロアルキルであり、
 pが0または1であり、
 R¹が水素原子であり、
 R²が置換されていてもよいフェニルであり、
 環Aが置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよいチアゾール
 環であり、
 X¹が酸素原子であり、
 X²が結合手または酸素原子であり、
 Yが酸素原子または-C(=O)-N(R³)-（ここで、R³は、水素原子、
 アルキルまたはアラルキルを示し、炭素原子はM¹と、窒素原子はM²と結合す
 る）であり、
 M¹、M²およびM³が、それぞれ独立して、同一または異なっていてもよく、
 結合手またはアルキレンであり、かつ
 M⁴がアルキレンである化合物が挙げられる。

【0090】

化合物(I)の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機
 塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性
 アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチ
 ウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土
 類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルア
 ミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタ
 ノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン
 などとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リ
 ン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フ
 マル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタ

ンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0091】

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノがアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、化合物(I)のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、テトラヒドロピラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化、テトラヒドロピラニル化された化合物など)；化合物(I)のカルボキシルがエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシルがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発

」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物（I）に変化するものであってもよい。

また、化合物（I）は、同位元素（例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など）などで標識されていてもよい。

さらに、化合物（I）は、無水物であっても、水和物であってもよい。

【0092】

化合物（I）またはその塩（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対して、後述する各種疾患の予防・治療剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固体製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチル

セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0093】

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレン glycol、ポリエチレン glycol、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレン glycol、プロピレン glycol、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

【0094】

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げ

られる。

着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

【0095】

前記医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤、徐放性製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）、点眼剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

【0096】

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

【0097】

例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

【0098】

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL 30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三酸化二鉄等のような遮光剤を用いてよい。

【0099】

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

【0100】

本発明の化合物は、血中脂質代謝改善作用、血漿脂質組成改善作用、血糖低下作用、血中インスリン低下作用、インスリン抵抗性改善作用、インスリン感受性増強作用およびレチノイド関連受容体制御作用を有する。

ここでいう制御作用は、アゴニスト作用およびアンタゴニスト作用の両方を意味する。

また、レチノイド関連受容体とは、核内レセプターに含まれ、脂溶性ビタミンなどのシグナル分子をリガンドとするDNA結合性の転写因子であり、これらは単量体型受容体、ホモ二量体型受容体およびヘテロ二量体型受容体のいずれであってもよい。

ここで、単量体型受容体としては、例えばレチノイド α 受容体（以下、RORと略記することがある） α （GenBank Accession No. L14611）、ROR β （GenBank Accession No. L14160）、ROR γ （GenBank Accession No. U16997）；Rev-erb α （GenBank Accession No. M24898）、Rev-erb β （GenBank Accession No. L31785）；ERR α （GenBank Accession No. X51416）、ERR β （GenBank Accession No. X51417）；FTZ-FI α （GenBank Accession No. S65876）、FTZ-FI β （GenBank Accession No. M81385）；T

I x (GenBank Accession No. S77482) ; G C N F (GenBank Accession No. U14666) などが挙げられる。

ホモ二量体型受容体としては、例えばレチノイドX受容体（以下、RXRと略記することがある） α (GenBank Accession No. X52773) 、 RXR β (GenBank Accession No. M84820) 、 RXR γ (GenBank Accession No. U38480) ; COUP α (GenBank Accession No. X12795) 、 COUP β (GenBank Accession No. M64497) 、 COUP γ (GenBank Accession No. X12794) ; TR2 α (GenBank Accession No. M29960) 、 TR2 β (GenBank Accession No. L27586) ; または HNF4 α (GenBank Accession No. X76930) 、 HNF4 γ (GenBank Accession No. Z49826) などが形成するホモ二量体が挙げられる。

【0101】

ヘテロ二量体型受容体としては、例えば上記したレチノイドX受容体 (RXR α 、 RXR β または RXR γ) と、レチノイドA受容体（以下、RARと略記することがある） α (GenBank Accession No. X06614) 、 RAR β (GenBank Accession No. Y00291) 、 RAR γ (GenBank Accession No. M24857) ; 甲状腺ホルモン受容体（以下、TRと略記することがある） α (GenBank Accession No. M24748) 、 TR β (GenBank Accession No. M26747) ; ビタミンD受容体 (VDR) (GenBank Accession No. J03258) ; ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体（以下、PPARと略記することがある） α (GenBank Accession No. L02932) 、 PPAR β (PPAR δ) (GenBank Accession No. U10375) 、 PPAR γ (GenBank Accession No. L40904) ; LXRx (GenBank Accession No. U22662) 、 LXRx (GenBank Accession No. U14534) ; FXR (GenBank Accession No. U18374) ; MB67 (GenBank Accession No. L29263) ; ONR (GenBank Accession No. X75163) ; およびNUR α (GenBank Accession No. L13740) 、 NUR β (GenBank Accession No. X75918) 、 NUR γ (GenBank Accession No. U12767) から選ばれる1種の受容体とが形成するヘテロ二量体が挙げられる。

【0102】

本発明の化合物は、上記したレチノイド関連受容体の中でも、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR α 、 PPAR β (PPAR δ) 、 PPAR γ)

に対して優れたリガンド活性を有し、これら受容体に対するアゴニスト、部分アゴニスト（パーシャルアゴニスト）、アンタゴニストまたは部分アンタゴニスト（パーシャルアンタゴニスト）として有用である。

さらに、本発明の化合物は、レチノイドX受容体とペルオキシソーム増殖剤応答性受容体とが形成するヘテロ二量体型受容体（例、RXR α とPPAR δ とが形成するヘテロ二量体型受容体、RXR α とPPAR γ とが形成するヘテロ二量体型受容体など）におけるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体に対して優れたリガンド活性を有する。

よって、本発明の化合物は、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドとして好適に用いられる。

そのため、本発明の化合物はPPARに関連する疾患（例えば、脂質代謝異常症およびその続発症、動脈硬化性疾患およびその続発症、糖尿病、耐糖能不全など）に対する予防および治療剤として有用である。

【0103】

本発明の化合物は、高密度リポタンパク（HDL）-コレステロール増加作用を有する一方、低密度リポタンパク（LDL）-コレステロール低下作用を有することから、血漿抗動脈硬化指数〔（HDL-コレステロール／総コレステロール）×100〕を上昇させる事に加え、血漿中トリグリセリド低下作用も有する。それゆえ、本発明の化合物は、高密度リポタンパク（HDL）-コレステロール上昇剤、低密度リポタンパク（LDL）-コレステロール低下剤、トリグリセリド低下剤として有用である。本発明の剤は、この薬理作用に基づく疾患の予防治療薬として有用である。すなわち、哺乳動物（例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）の高脂血症、特に高LDL-コレステロール血症、高リポタンパク血症および高トリグリセリド血症、低HDL-コレステロール血症、並びにそれから生じる動脈硬化性疾患およびそれらの続発症、例えば、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞症、急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、血管石灰化等を含む動脈硬化症、間歇性跛行、脳卒中（脳梗塞、脳塞栓、脳出血など）、ラクネ梗塞、脳血管

性痴呆、壞疽、糸球体硬化症、腎症、Tangier病等の治療および予防に特に適している。

本発明の化合物は、LDL-コレステロール低下作用を有するがHDL-コレステロール上昇作用を示さない薬剤と比較すると、LDL-コレステロール低下作用のみでは治療効果がない原発性低HDL血症などの予防・治療に有用である。高脂血症治療薬の最終目的は心筋梗塞等の致死的な疾患の発症を予防することであり、LDL低下作用を有するが、HDL上昇作用を示さない薬剤でも心筋梗塞などに対してある程度の発症予防効果が認められるが、HDL-コレステロール上昇剤は心筋梗塞等の発症をより強力に予防することが可能である。更に、LDL低下作用を有するが、HDL上昇作用を示さない薬剤では治療効果が認められない患者や疾患・症状（例えば、難治性の高脂血症など）にも有効であり、血清脂質が正常レベルであるヒトにおいても、心筋梗塞等の致死的な疾患の発症率を抑制し、治療効果を改善することが可能である。

【0104】

さらに本発明の化合物は、細胞の過剰増殖と関連する疾患の治療に適している。細胞の過剰増殖と関連する疾患の主要な例は腫瘍である。血清総コレステロール低下またはLDL-コレステロールまたはVLDL-コレステロール低下により腫瘍増殖が抑えられることが報告されている（Lancet, 339, p1154 (1992)）。したがって、本発明の化合物はLDL-コレステロールまたはVLDL-コレステロール低下作用を有するので腫瘍の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて腫瘍の治療に使用し得る。他の適用可能な疾患としては、過剰増殖性皮膚疾患、例えば乾癬、基底細胞癌、扁平上皮癌、角化症および角質化疾患が挙げられる。

また過剰増殖性血管疾患、例えば、PTCA（経皮的血管形成術）あるいはバイパス手術の様な外科的手段により引き起こされる血管狭窄および閉塞は、平滑筋細胞の増殖に基づくものであり、本発明の化合物はLDL-コレステロールおよびVLDL-コレステロール低下作用から考えて、これらの疾患の治療および予防にも適している。その際それらは単独、または既知活性化合物、例えば静脈内投与されるヘパリンなどと組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

【0105】

本発明の化合物は血中HDL-コレステロール上昇作用を有する。血中HDL-コレステロール上昇により、コレステロールが余剰となった細胞からのコレステロールが搬出が促進される (Current Opinion in Lipidology 4 : 392-400) ので、アテローム性動脈硬化症の治療および予防に適する。その生物学的性質を考えると、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば、冠動脈疾患 (C H D) 、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療および予防に特に適している。

本発明の化合物の別の用途としてHDLの抗酸化作用に基づくものがある。血中の脂質過酸化物はLDLよりもはるかにHDLに高濃度になっており、またHDLには、例えばLDLの酸化など生体で生じる脂質過酸化を防御する役割がある (Current Opinion in Lipidology 4 : 392-400, Current Opinion in Lipidology 5 : 354-364)。

【0106】

本発明の化合物のさらに別の用途として高血圧症およびその続発症がある。高脂血症は動脈硬化症を増悪させ、高血圧症を引き起こす。一方、HDLは、酸化LDLによるEDRF (内皮由来弛緩因子) の生合成と遊離阻害を防ぎ、また、マクロファージにおいては血管弛緩因子のプロスタサイクリンを増加させることができていている (Current Opinion in Lipidology 5 : 354-364)。本発明の化合物の脂質低下作用および血中HDL-コレステロール上昇作用から考えると、高血圧症およびその続発症、例えば、冠動脈疾患 (C H D) 、脳虚血などの治療および予防に適している。その際、本発明の化合物またはその塩は単独、あるいは以下に例示する薬剤と組合させて投与することができる。この場合の可能な組合せは、例えばアンジオテンシンII拮抗薬 [例、ロサルタンカリウム (ニュウロタン) 、カンデサルタンレキセチル (プロプレス) 等] 、ACE阻害薬 [例、マレイン酸エナラプリル (レニベース) 、リシノプリル (ゼストリル、ロンゲス) 、塩酸デラプリル (アテカット) 、カプトプリル等] 、カルシウム拮抗薬 [例、トシリ酸アムロジピン (アムロジン、ノルバスク) 、塩酸マニジピン (カルスロット) 等] 、降圧利尿剤、 α 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬などが挙

げられる。

【0107】

本発明の化合物の可能な用途として胃液・胰液や胆汁など細胞傷害性分泌液からの細胞保護作用に基づくものがある。体液-組織間細胞は主にapoJを発現しており、また胃液・胰液や胆汁など細胞傷害性分泌液に対する自然のバリアとなっており、HDLはapoJ (clusterin) のキャリアである (Current Opinion in Lipidology 4 : 392-400)。本発明の化合物の血中HDL-コレステロール上昇作用から考えて、本発明の化合物は胃潰瘍、胰炎および肝炎等の治療および予防に適している。

【0108】

本発明の化合物のさらに可能な用途として細胞増殖活性に基づくものがある。HDLは、単独あるいは増殖因子と共に血管内皮細胞 (EC) や角膜内皮など細胞の増殖を促進し、またHDLはヒトリンパ球の増殖を促進する (Current Opinion in Lipidology 3 : 222-226)。本発明の化合物は血中HDL-コレステロール上昇作用を有する。これらの細胞増殖活性から考えて、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば冠動脈疾患、角膜損傷等の治療および予防に適している。また、免疫能低下に基づく疾患、例えば感染症や悪性腫瘍等の治療および予防にも適している。さらに、HDLはヒト胎盤移植組織に特異的に作用しラクトゲンを分泌させ、また、マクロファージからのapoE 分泌を促進する (Current Opinion in Lipidology 3 : 222-226)。その分泌促進活性を考えると、胎児発育不全等の治療および予防にも適している。

【0109】

本発明の化合物の更に注目に値する適用例として、続発性高脂血症が挙げられる。これには、糖尿病、インスリン抵抗性 (シンドロームX) 、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全等が含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症する多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を増悪させ、いわゆる悪循環を形成しているといわれている。脂質低下作用から考えて、本発明の化合物はこれらの疾患の治療及び進展予防にも適しており、その際本発明の化合物は単独で、又は既知の活性化合物、つまり糖尿病治療薬との併用では、例えば、(

1) 利尿薬（例えば、フロセミド、スピロノラクトン等）、（2）交感神経抑制薬（例えば、アテノロール等）、（3）アンジオテンシンⅠⅠ拮抗薬（例えば、ロサルタン、カンデサルタン等）、（4）アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害薬（例えば、マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル等）、（5）カルシウム拮抗薬（例えば、ニフェジピン、塩酸マニジピン等）等が挙げられ、また、甲状腺機能低下症の治療薬との併用では、乾燥サイロイド、レボチロキシンナトリウム、リオチロニンナトリウム等と、また腎疾患治療薬との併用では、プレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムフロセミド、ブメタニド、アゾセミド等と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

【0110】

本発明の化合物はアルツハイマー病の予防、治療にも有用である。血中コレステロールの上昇は、アルツハイマー病の危険因子であることが知られている。本発明の化合物は、その優れたHDL-コレステロール上昇及び脂質低下作用により、アルツハイマー病の予防、治療に用いることができ、その際、本発明の化合物は、単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、アリセプト、エクセロンなど）、アミロイド β 産生・分泌阻害薬（例えば、JT-52やLY-374973などの γ あるいは β セクレターゼ阻害剤、あるいはSIB-1848など）、アミロイド β 凝集阻害薬（例えば、PTI-00703やBETABLOC(AN-1792)など）などとの組み合わせが挙げられる。

【0111】

本発明の化合物のさらに注目すべき適応症は、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症である。本発明の化合物の優れた脂質低下作用により、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症の治療・予防に用いることができ、その際本発明の化合物は単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組み合わせとしては、例えば性ホルモンおよび関連薬剤〔例、エストロゲン製剤、イプリフラボン（オステン）、ラロキシフェン、オサテロン、チボロン等〕、カルシトニン類、ビタミンD製剤（例、アルファカルシドール、カルシトリオール等）、ビスホスホン酸類（例、エチドロネート、クロドロネー

ト等)などの骨吸収抑制剤、フッ素化合物、PTHなどの骨形成促進剤などが挙げられる。

【0112】

加えて、本発明の化合物は、高カイロミクロン血症に関連する疾患、例えば、急性膵炎の治療に適している。膵炎発症の機序については、カイロミクロンによって膵毛細血管に微小塞栓がおこる、あるいは高カイロミクロン血症のため膵リバーゼによってトリグリセライドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所を強く刺激するためにおこるともいわれている。したがって、本発明の化合物はトリグリセライド低下作用を有するので膵炎の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて膵炎の治療に使用し得る。本疾患の治療のために、本発明の化合物は経口投与または局所投与でき、またはそれらは単独あるいは既知の活性化合物と組み合わせて使用し得る。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば抗酵素療用にアプロチニン(トラジロール)、メシル酸ガベキサート(エフオーワイFOY)、メシル酸ナファモスタット(フサン)、シチコリン(ニコリン)、ウリナスタチン(ミラクリッド)等があげられる。又、疼痛の除去の目的で、抗コリン作動薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬も組み合わせて使用される。

【0113】

本発明の化合物の更に可能な用途は、血栓形成の抑制である。血中トリグリセライド値と血液凝固に関与する第VII因子とは正相関し、 ω -3系脂肪酸の摂取によりトリグリセライドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高トリグリセライド血症が血栓形成を促進する。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のVLDLが血管内皮細胞からのプラスミノーゲンアクチベータインヒビター分泌を強く増加させたことから、トリグリセライドが線溶能を低下させるとも考えられる。それゆえ、トリグリセライド低下作用から考えて、本発明の化合物は血栓形成の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム(ワーファリン)、Xa阻害薬〕、血栓溶解

薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、アクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、GP IIb/IIIa拮抗薬（レオプロ）〕；冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、啞硝酸剤；心筋保護薬：心臓ATP-K用口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など。

本発明の化合物のさらに可能な用途としてABCALmまたはLXR (liver X receptor) α の発現亢進に基づくものがある。ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体作動薬はABCALmまたはLXR α の発現を亢進することが知られている (Nat. Med., 7, p 53 (2001), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 98, p 5306 (2001), Mol. Cell, 7, p 161 (2001), Mol. Endocrinol., 14, p 741 (2000))。ABCALは、生体内に存在するアポ蛋白（例、apoAI、apoAIIなど）やアポリポ蛋白（例、高密度リポタンパク、HDL）と結合することにより、細胞内コレステロールを細胞外へ搬出することができる。また、このように細胞外へ搬出されたコレステロールは、コレステロール含量の低い組織へと運搬される。すなわち、本発明の化合物は、体内コレステロール分布の調節に有用である。

したがって、本発明の化合物は、細胞内コレステロール搬出作用に基づいて、例えば低HDL血症；タンジール (Tangier) 病；冠動脈疾患（例、心筋梗塞、狭心症、無症候性心筋虚血など）；頸動脈硬化；脳血管障害（例、脳卒中、脳梗塞など）；閉塞性動脈硬化症；脂肪肝；肝硬変；糖尿病合併症；皮膚疾患；黄色腫；関節疾患；増殖性疾患；末梢動脈閉塞症；虚血性末梢循環障害；肥満；脳膜黄色腫 (cerebrotendinous xanthomatosis: CTX)；糸球体腎炎；血管肥厚；インターベンション（経皮的冠動脈形成術、経皮的冠動脈血行再開術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚；バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄；高脂血症に関連の強い腎症・腎炎や脾炎；高脂血症（例、食後高脂血症）；間欠性跛行；深部静脈血栓症；マラリア脳症などの疾患の予防・治療剤あるいは進展抑制剤（2型糖尿病などにおける動脈硬化巣

進展抑制を含む) として有用である。

さらに、本発明化合物は、コレステロール低含量組織へのコレステロール運搬作用に基づいて、例えばアルツハイマー病、創傷、発育不全に伴う疾患などの予防・治療剤；事故や臓器移植を含めた手術後の治癒促進剤として有用である。

さらに本発明化合物はのLXR α 発現亢進作用に基づいて、LXR α の細胞内含量を増加させることができる。該LXR α は、ABCA1mRNAを発現させることができるために、前記したABCA1発現亢進に伴う有用な疾患として例示した各種疾患の予防・治療剤として有用である。

本発明化合物は、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）の予防・治療剤；高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）の予防・治療剤；インスリン抵抗性改善剤；インスリン感受性増強剤；耐糖能不全 [IGT (Impaired Glucose Tolerance)] の予防・治療剤；および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

【0114】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGTT ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 未満または 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGTT ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

【0115】

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 未満であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 以上 200 mg/dl 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 以上 126 mg/dl 未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0116】

本発明化合物は、血糖低下作用と血漿脂質組成改善作用を併せ持つため、糖尿病患者における動脈硬化症の予防・治療剤として極めて有用である。

本発明化合物は、例えば糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壞疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等〕、肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多囊胞性卵巢症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロ

パシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、アルツハイマー病、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、脾炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎等）、内臓肥満症候群などの予防・治療剤としても用いることができる。

本発明化合物は、消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、恶心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善などにも用いいることができる。

本発明化合物は、食欲を調整（亢進または抑制）するため、例えば瘦身、虚食症の治療剤（瘦身または虚食症の投与対象における体重増加）または肥満の治療剤として用いることもできる。

【0117】

本発明化合物は、TNF- α 抑制効果（生体組織におけるTNF- α 産生量の低下効果およびTNF- α 活性低下効果）を有し、TNF- α が関与する炎症性疾患の予防・治療薬としても用いられる。このような炎症性疾患としては、例えば糖尿病性合併症（例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害など）、慢性関節リウマチ、変形性脊椎症、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎、肺炎、胃粘膜損傷（アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む）などが挙げられる。

本発明化合物は、アポトーシス抑制作用を有し、アポトーシスの促進が関わる疾患の予防・治療薬としても用いられる。ここで、アポトーシスの促進が関わる疾患疾患としては、例えばウイルス疾患（例、エイズ、劇症肝炎など）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性など）、脊髄異形成疾患（例、再生不良性貧血など）、虚血性疾患（例、心筋梗塞、脳卒中など）、肝疾患（例、アルコール性肝炎、B型肝炎

、C型肝炎など)、関節疾患(例、変形性関節症など)、アテローム性動脈硬化症などが挙げられる。

本発明化合物は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、インスリン抵抗性改善、酸化LDL産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防・治療、心不全合併症の予防・治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防・治療、多毛症の予防・治療、高アンドロゲン血症の予防・治療などにも用いられる。

本発明化合物は、上記した各種疾患(例、心筋梗塞などの心血管イベント)の予後改善、2次予防および進展抑制にも用いられる。

【0118】

本発明の医薬組成物中の、本発明の化合物(I)またはその薬理学的に許容され得る塩の含有量は、組成物全体の約0.1重量%～90重量%、通常0.5重量%～50重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えば、例えば、動脈硬化治療剤、血糖低下剤あるいは糖尿病合併症治療剤として、成人(60kg)に対し経口的に投与する場合、有効成分として約0.1～1000mg/日、好ましくは約0.5～200mg/日である。本発明の化合物(I)またはその薬理学的に許容され得る塩は、1日1回または2～3回に分けて投与してもよい。

【0119】

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、悪液質改善薬剤などの薬剤(以下、併用薬剤と略記する)と組み合わせて用いることができる。該併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。この際、本発明の医薬組成物と併用薬の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の医薬組成物と併用薬とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、

(1) 本発明の医薬組成物と併用薬とを同時に製剤化して得られる单一の製剤の投与、(2) 本発明の医薬組成物と併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の医薬組成物と併用薬とを別々

に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（4）本発明の医薬組成物と併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（5）本発明の医薬組成物と併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の医薬組成物→併用薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

【0120】

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの胰臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614、WO99/58510に記載の化合物（例えば（E）-4-[4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルプタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等〕、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100等）、 β 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BM

S-196085、AZ-40140等)、アミリンアゴニスト(例、プラムリチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLUT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095等)等が挙げられる。

【0121】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレstatt、エパルレstatt、ゼナレstatt、ゾポルレstatt、ミナルレstatt、フィダレstatt(SNK-860)、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3、BDNF等)、神経栄養因子産生・分泌促進剤[例、WO01/14372に記載のニューロトロphin産生・分泌促進剤(例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾール)-5-(3-(2-メチルフェノキシ)プロピル)オキサゾールなど)]、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド(ALT766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアブリド、メキシレチン等)が挙げられる。

高脂血症治療剤としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩(例、ナトリウム塩等)など)やスクアレン合成酵素阻害剤(例、WO97/10224に記載の化合物、例えばN-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸など)、オキシドスクアレンシクラーゼ阻害剤(例、WO96/11201)、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤(例、NB-598など)などのコレステロール合成阻害薬、フィブラーート系化合物(例、ベザフィブラーート、ベクロフィブラーート、ビニフィブラーート、シプロフィブラーート、クリノフィブラーート、クロフィブラーート、クロフィブリジン酸、エトフィブラーート、フェノフィブラーート、ゲムフィブロジル、

ニコフィブラーート、ピリフィブラーート、ロニフィブラーート、シムフィブラーート、テオフィブラーートなど)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe)など)、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミンなど)、コレステロール吸収阻害薬(例、Ezetimibe、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol)など)など)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)など)、イコサペント酸エチル、などが挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラブリル、デラブリル等)、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗剤(例、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン等)、カリウムチャネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121など)、クロニジン等が挙げられる。

【0122】

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等)、脇リバーゼ阻害薬(例、オルリストット等)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチニン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン

、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

【0123】

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフオスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルおよびその誘導体等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンなどが好ましい。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウムなど)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(argat roban)など)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)などが挙げられる。

【0124】

悪液質改善薬剤としては、例えばシクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメ

タシン等) [キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、第49巻、5935～5939頁、1989年]、プロゲステロン誘導体 (例、メgestrolアセテート) [ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー (Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213～225頁、1994年]、糖質ステロイド (例、デキサメサン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤 (文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤 (例、エイコサペンタエン酸等) [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー (British Journal of Cancer)、第68巻、314～318頁、1993年]、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体などが挙げられる。

【0125】

さらに、併用薬剤としては、神経再生促進薬 (例、Y-128、VX-853、prosaptide等)、抗うつ薬 (例、デシプラミン、アミトリピチリン、イミプラミン等)、抗てんかん薬 (例、ラモトリジン等)、抗不整脈薬 (例、メキシレチン等)、アセチルコリン受容体リガンド (例、ABT-594等)、エンドセリン受容体拮抗薬 (例、ABT-627等)、モノアミン取り込み阻害薬 (例、トラマドール等)、麻薬性鎮痛薬 (例、モルヒネ等)、GABA受容体作動薬 (例、ギャバペンチン等)、 α 2受容体作動薬 (例、クロニジン等)、局所鎮痛薬 (例、カプサイシン等)、プロテインキナーゼC阻害薬 (例、LY-333531等)、抗不安薬 (例、ベンゾジアゼピン等)、ホスホジエステラーゼ阻害薬 (例、(クエン酸)シルデナフィル等)、ドーパミン作動薬 (例、アポモルフィン等)、骨粗鬆症治療剤 (例、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム等)、抗痴呆剤 (例、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン等)、尿失禁・頻尿治療剤 (例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン) 等)、ミダゾラム、ケトコナゾール等も挙げられる。

さらに、本発明の化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤 (例：抗体、ワクチン製剤など) と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み

合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンⅠⅠに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン(Peptor社のDIAPEP-277など)などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関連する遺伝子を用いた治療法、NF κ BデコイなどのDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子（例えば、コレステロール又はトリグリセリド又はHDL-コレステロール又は血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など）を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白（例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など）に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。また、心臓再生、腎再生、肺再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞（骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など）の移植を利用した血管新生療法と併用することも可能である。

【0126】

以下、化合物（I）の製造方法について詳述する。

化合物（I）は、自体公知の方法、例えば以下に示すA法～Bb法あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。製造時に使用する溶媒は、混合物が攪拌できる量であれば特に限定はない。なお、以下の各製造法において、原料化合物は塩として用いてもよく、このような塩としては、前記化合物（I）の塩として例示したものなどが用いられる。

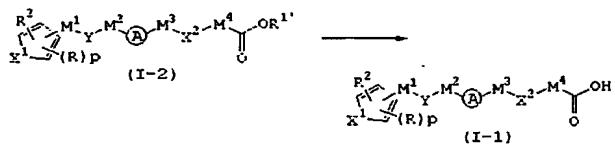
【0127】

[A法]

本発明の化合物（I）において、R¹が水素原子である化合物（I-1）は、例えば、次の方法などによって合成することができる。

[0 1 2 8]

【化25】



[0 1 2 9]

[式中、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R¹’における「置換されていてもよい炭化水素基」は、前記R¹における「置換されていてもよい炭化水素基」と同義であり、好ましくは炭素数1ないし6のアルキル基であり、さらに好ましくはメチル、エチルなどである。

本法では、化合物（I-2）を加水分解することにより、化合物（I-1）を製造する。本反応は、常法に従い、酸または塩基の存在下、適当な溶媒中で行われる。

[0 1 3 0]

酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸；酢酸などの有機酸などが挙げられる。塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物などが挙げられる。酸および塩基の使用量は、通常、化合物（I-2）に対して過剰量である。好ましくは、酸の使用量は、化合物（I-2）に対し、約2～約50当量、塩基の使用量は、化合物（I-2）に対し、約1.2～約5当量である。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシド；アセトンおよび水などが挙げられ挙げられる。これらの溶媒は、

適宜の割合で混合して用いてよい。

反応温度は、通常、約-20～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

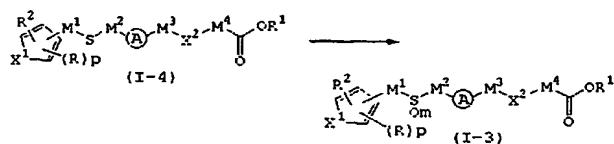
【0131】

[B法]

本発明の化合物(I)において、Yが-SO_m- (mは1または2を示す)である化合物(I-3)は、例えば、次の方法などによって合成することができる。

【0132】

【化26】



【0133】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(I-4)を酸化することにより化合物(I-3)を製造する。本反応は、通常、酸化剤を用いて、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸化剤としては、例えば、3-クロロフェニル過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素水、過酢酸などが挙げられる。酸化剤の使用量は、化合物(I-4)に対して、約1当量～過剰量、好ましくは約1～約10当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；エタノール、メタノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃

である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

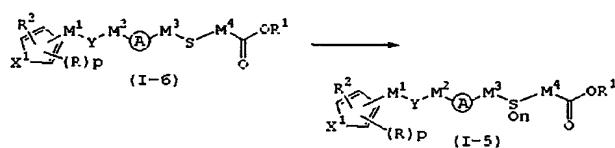
【0134】

[C法]

本発明の化合物(I)において、 X^2 が $-SO_n-$ (nは1または2を示す)である化合物(I-5)は、例えば、次の方法などによって合成することができる。

【0135】

【化27】



【0136】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(I-6)を酸化することにより化合物(I-5)を製造する。本法は、例えば前記B法における化合物(I-4)から化合物(I-3)への変換と同様の反応条件下で行われる。

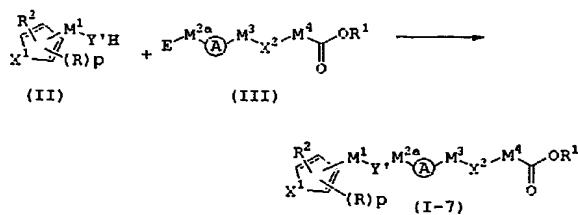
【0137】

[D法]

本発明の化合物(I)において、Yが $-O-$ または $-S-$ であり、 M^2 が結合手でない化合物(I-7)は、例えば次の方法などによって合成することができる。

【0138】

【化28】



【0139】

[式中、Y' は-O- または-S- を示し、M²a は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、E は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等の脱離基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

M²a における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」は、前記M²における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」と同義である。

【0140】

本法では、化合物 (II) と化合物 (III) との反応により化合物 (I-7) を製造する。本反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物 (II) に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

【0141】

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

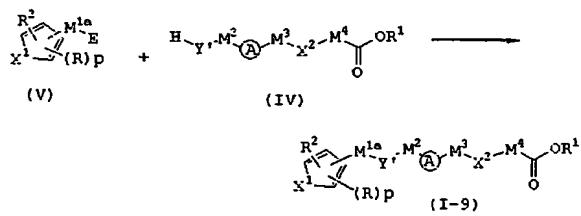
【0142】

[E法]

本発明の化合物（I）において、Yが—O—または—S—であり、M¹が置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基である化合物（I-9）は、例えば次の方法などによって合成することができる。

【0143】

【化29】



【0144】

[式中、M^{1a}は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

M^{1a}における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」は、前記M¹における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」と同義である。

本法では、化合物（V）と化合物（IV）との反応により化合物（I-9）を製造する。本製造法は、例えば前記D法における化合物（II）と化合物（III）との反応により（I-7）を製造する方法と同様の反応条件下で行われる。

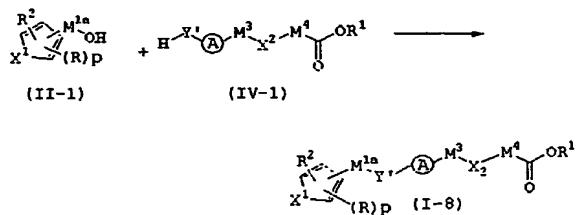
【0145】

[F法]

本発明の化合物（I）において、Yが—O—または—S—であり、かつM²が結合手である化合物（I-8）は、例えば次の方法などによって合成することができる。

【0146】

【化30】



【0147】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (II-1) と化合物 (IV-1) との反応により化合物 (I-8) を製造する。本反応は、いわゆる光延反応として知られる自体公知の方法、例えば、*Synthesis*、p 1 (1981) に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物および親電子剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

【0148】

有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。親電子剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペラジン、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどが挙げられる。有機リン化合物および親電子剤の使用量は、化合物 (II-1) に対し、それぞれ、好ましくは約1～約5モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

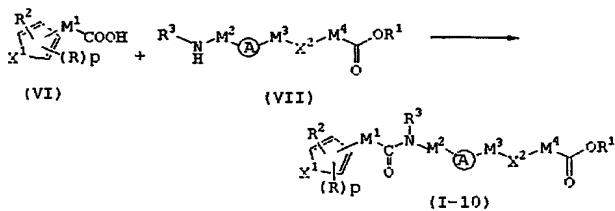
【0149】

[G法]

本発明の化合物（I）において、Yが—CON（R³）—（但し、カルボニル炭素原子はM¹に結合する）である化合物（I-10）は、例えば次の方法などによって合成することができる。

【0150】

【化31】



【0151】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本方法は化合物（VI）と化合物（VII）を縮合（アミド化）して化合物（I-10）を得る方法である。本反応は、自体公知の方法、例えば、

- (1) 化合物（VI）と化合物（VII）とを縮合剤を用いて直接縮合させる方法、あるいは
- (2) 化合物（VI）の反応性誘導体と、化合物（VII）とを適宜反応させる方法等を用いて行われる。

まず、方法（1）を説明する。

前記縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド及びその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬；シアノリん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのりん酸系縮合試薬；カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレートなど一般に知られている縮合剤が挙げられる。

方法（1）は通常溶媒中で行い、当該溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香

族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(VII)の使用量は、化合物(VI)に対して、0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

縮合剤の使用量は、化合物(VI)に対して、0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

縮合剤として、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド及びその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて適当な縮合促進剤(例、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミドなど)を用いてもよい。また、縮合剤として、シアノりん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのりん酸系縮合試薬を用いる場合、トリエチルアミンなどの有機アミン性塩基を添加してもよい。

上記した縮合促進剤や有機アミン性塩基の使用量は、化合物(VI)に対して、0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃～100℃である。反応時間は、通常、0.5～60時間である。

【0152】

次に、方法(2)を説明する。

化合物(VI)の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミド)、酸イミダゾリド、活性エステル(例えばフェニルエステル、ニトロまたはハロゲン置換フェニルエステル(例えば、4-ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステルなど)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステルなど)、あるいは混合酸無水物(例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など)などが挙げられる。

上記反応性誘導体中、例えば酸無水物、酸ハライド、酸イミダゾリド、活性エスチルを用いる場合、反応は、塩基の存在下または非存在下で、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリンなどのアミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物；等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(VI)又はその反応性誘導体に対し0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(VII)の使用量は、化合物(VI)又はその反応性誘導体に対し0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃～100℃である。反応時間は、通常、0.5～20時間である。

【0153】

また、混合酸無水物を用いる場合、化合物(VI)とクロロ炭酸エスチル（例、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルなど）を塩基（例、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリンなどのアミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物等）の存在下に反応させ、さらに化合物(VII)と反応させる。

化合物(VII)の使用量は、化合物(VI)又はその混合酸無水物に対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃～100℃である。反応時間は、通常、0.5～

20時間である。

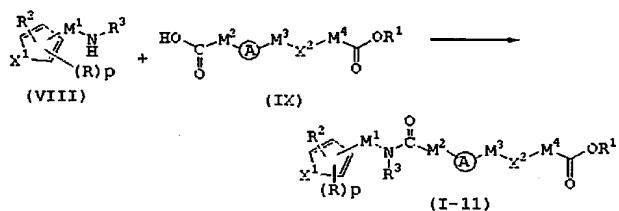
【0154】

[H法]

本発明の化合物(I)において、Yが-N(R₃)CO-（但し、カルボニル炭素はM²と結合する）である化合物(I-11)は、例えば次の方法などによって合成することができる。

【0155】

【化32】



【0156】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

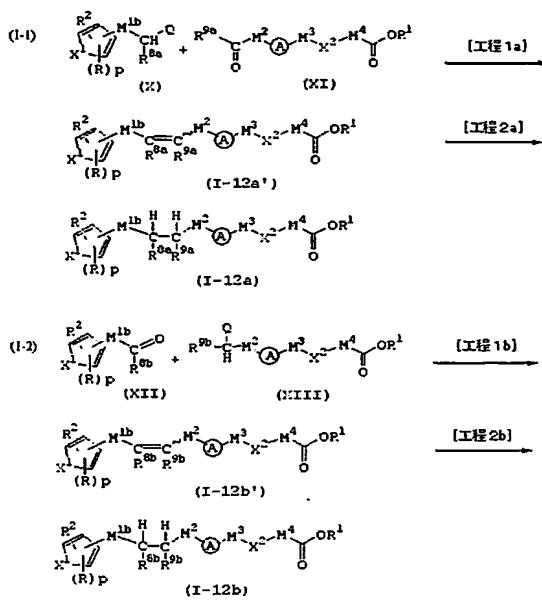
本方法は化合物(VIII)と化合物(IX)を縮合(アミド化)して化合物(I-11)を得る方法である。本製造法は、例えば前記G法における化合物(VI)と化合物(VII)との反応により(I-10)を製造する方法と同様の反応条件下で行われる。

[I-1法] [I-2法]

本発明の化合物(I)において、Yが結合手であり、かつ、M¹が置換されてもよい炭素数2以上の2価の脂肪族炭化水素基である化合物(I-12a')、(I-12b')、(I-12a)および(I-12b)は、例えば次の方法(I-1)、(I-2)などによって合成することができる。

【0157】

【化33】



【0158】

[式中、QはP(O)(OR⁷)₂またはP+R⁷_3(式中、R⁷は炭素数1～4のアルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)または炭素数1～4のアルキルで置換されていてもよい炭素数6～10のアリール(例えばフェニル、ナフチルなど)を示し、好ましくはメチル、エチル、フェニルなどを示す。)を示し、M^{1b}は結合手または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}およびR^{9b}は、それぞれ独立して、同一または異なっていてもよく、水素原子、アルキル基または前記M¹における「2価の脂肪族炭化水素基」が有していても良い置換基から適宜選択される置換基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

M^{1b}における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」は、前記M¹における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」と同意義であり、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}およびR^{9b}における「アルキル基」は、直鎖状または分枝状のアルキル基であり、炭素数に特に限定はなく、好ましくは18以下であり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。

【0159】

[工程1a] 化合物(I-12a')の製造

化合物(I-12a')は、化合物(XI)を、

(1) ホスホニウム塩(X) ($Q=P+R_7^7_3$) から誘導されるホスホニウムイリドと反応させてオレフィンを得るいわゆるWittig反応、あるいは

(2) アルキル亜リン酸ジエステル(X) ($Q=P(O)(OR_7)_2$) から誘導されるホスホナートカルボアニオンと反応させてオレフィンを得るいわゆるWittig-Horner-Emmons反応、

によって得られる。

【0160】

[工程1b] 化合物(I-12b')の製造

化合物(I-12b')は、化合物(XII)を、

(1) ホスホニウム塩(XIII) ($Q=P+R_7^7_3$) から誘導されるホスホニウムイリドと反応させてオレフィンを得るいわゆるWittig反応、あるいは

(2) アルキル亜リン酸ジエステル(XIII) ($Q=P(O)(OR_7)_2$) から誘導されるホスホナートカルボアニオンと反応させてオレフィンを得るいわゆるWittig-Horner-Emmons反応、

によって得られる。

これらの反応は、自体公知の反応であり、例えば第4版実験化学講座(丸善)第19巻有機合成I、57-78頁などに記載あるいは引用されている条件に準じて、或いは参考にして行うことができる。

【0161】

[工程2a] 化合物(I-12a)の製造

工程1aで得られた化合物(I-12a')の二重結合を還元して化合物(I-12a)を得る。

[工程2b] 化合物(I-12b)の製造

工程1bで得られた化合物(I-12b')の二重結合を還元して化合物(I-12b)を得る。

これらの還元反応では触媒存在下における接触水素添加などを用いることがで

きる。

接触水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。

【0162】

用いる溶媒は、適宜選択することができ、例えばアルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、炭化水素類（例えばヘキサン、ペンタンなど）、芳香族炭化水素類（例えばベンゼン、トルエンなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、エステル類（例えば酢酸エチルなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど）などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-100から100℃（好ましくは-70から50℃）で行うことができる。

【0163】

A法で原料化合物として用いられる化合物（I-2）は、例えば上記B法～I法により製造される。

B法で原料化合物として用いられる化合物（I-4）は、例えば上記A法、C法～F法により製造される。

C法で原料化合物として用いられる化合物（I-6）は、例えば上記A法、B法、D法～I法により製造される。

【0164】

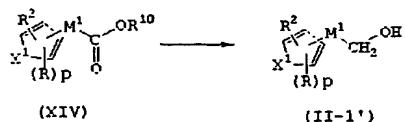
D法で原料化合物として用いられる化合物（II）中、Yが-O-であり、M¹のY'に隣接する部分が無置換のメチレンである化合物（II-1'）（F法で原料化合物として用いられる化合物（II-1）中、M^{1a}のOH基に隣接する部分が無置換のメチレンである化合物も含まれ、後記するP法で原料化合物として用

いられる化合物 (II-1") 中、R⁸ が水素原子である化合物も含まれる) は、
例えば下記 J 法により製造される。

[J 法]

[0165]

【化 3 4】



[0166]

[式中、R₁ R₂ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

ここで、上記R10で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記R1として例示したものが挙げられる。

【0167】

本法では、化合物 (XIV) を還元することにより、化合物 (II-1') を製造する。

本還元反応では、化合物 (XIV) に対して還元剤を 1 当量ないし大過剰 (好ましくは 1 ~ 10 当量) 使用する。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの金属水素錯化合物やジボランなどが挙げられる。

[0 1 6 8]

J法は通常溶媒中で行い、この際用いる溶媒は、還元剤の種類によって適宜選択することができ、例えばアルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、炭化水素類（例えば、ヘキサン、ペンタンなど）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど）などが挙げられる。

反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応

温度は-30から100℃で行うことができる。

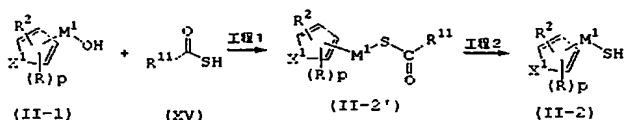
【0169】

D法で原料化合物として用いられる化合物(II)中、Y'が-S-である化合物(II-2)は、例えば下記K法により製造される。

[K法]

【0170】

【化35】



【0171】

[式中、R¹¹は置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R¹¹における「置換されていてもよい炭化水素基」は、前記R¹における「置換されていてもよい炭化水素基」と同義であり、好ましくは炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のアルキル若しくは1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルなどである。

[工程1]

本法では、化合物(II-1)と化合物(XV)との反応により、化合物(II-2')を製造する。本反応は前記F法における化合物(II-1)と化合物(IV-1)との反応と同様にして行われる。

化合物(XV)は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。

[工程2]

本法では、工程1で得た化合物(II-2')を加水分解することにより、化合物(II-2)を製造する。本反応は前記A法における化合物(I-2)の加水分解による化合物(I-1)の製造と同様にして行われる。

なお、化合物(II-2)はチオールとして単離および精製してもよく、また上記加水分解を塩基存在下で行った場合、アルキル金属チオラートとして単離およ

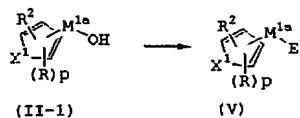
び精製してもよく、あるいはアルキル金属チオラートを単離することなくD法で示した化合物（I-7）の製造に用いてもよい。

【0172】

E法で原料化合物として用いられる化合物（V）は、例えば下記L法により製造される。

[L法]

【化36】



【0173】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

化合物（II-1）の水酸基を脱離基Eへ変換する反応は、例えばEがハロゲンの場合は、化合物（II-1）とハロゲン化剤との反応により行い、ハロゲン化剤としては、例えば、三塩化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、三臭化リンなどのリンハロゲン化物、赤リンとハロゲンあるいは塩化チオニルなどが挙げられる。当該ハロゲン化剤の使用量は、化合物（II-1）1当量に対して、1ないし5当量である。

Eがトルエンスルホニルオキシまたはメタンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシである場合、化合物（II-1）とスルホニル化剤との反応により行い、スルホニル化剤としては、例えば対応するスルホニルクロリドあるいはスルホン酸無水物（例えばトルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物など）などが挙げられる。当該スルホニル化剤の使用量は、化合物（II-1）1当量に対して、1ないし5当量である。この際、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、4-（N, N-ジメチルアミノ）ピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）などの有機塩基を1ないし10当量用いてもよい。

【0174】

E法は通常溶媒中で行い、この際便用される溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類（例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロエタンなど）、炭化水素類（例えばヘキサン、ペンタンなど）、芳香族炭化水素類（例えばベンゼン、トルエンなど）、エーテル類（例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど）、エステル類（例えば酢酸メチル、酢酸エチルなど）、非プロトン性極性溶媒（例えばN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど）などが挙げられる。

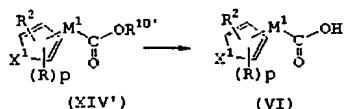
反応温度は-30℃～100℃、好ましくは-10℃～50℃で行うことができる。反応時間は、通常10分間ないし100時間、好ましくは3ないし24時間である。

【0175】

G法で原料化合物として用いられる化合物(VI)は、例えば下記M法により製造される。

[M法]

【化37】



【0176】

[式中、R^{10'}は置換されていてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R^{10'}における「置換されていてもよい炭化水素基」は、前記R¹における「置換されていてもよい炭化水素基」と同義である。

本法では、化合物(XIV')を加水分解することにより、化合物(VI)を製造する。本反応は前記A法における化合物(I-2)の加水分解による化合物(I-1)の製造と同様にして行われる。

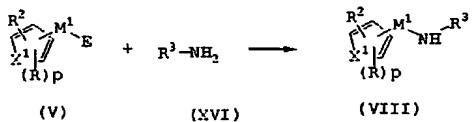
【0177】

H法で原料化合物として用いられる化合物(VIII)は、例えば、下記N-1法、または、N-2法により製造される。

[N-1 法]

【0178】

【化38】



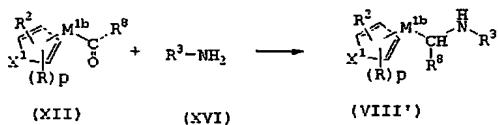
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (V) と化合物 (XVI) との反応により、化合物 (VIII) を製造する。本反応は前記D法における化合物 (II) と化合物 (III) との反応と同様にして行われる。

[N-2 法]

[0179]

【化39】



【0180】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法は化合物 (XII) とアンモニアまたは1級アミン (XVI) を反応させ、生成するイミンまたはイミニウムイオンを還元してアミン類を合成する、いわゆる還元的アミノ化反応によって化合物 (VIII') を得る方法である。

該反応では化合物 (XII) に対して、アンモニアまたは1級アミン (XVI) を1当量ないし大過剰（好ましくは1～1.0当量）使用する。

この際、酸（例えば、塩酸、リン酸、硫酸などの鉱酸やトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸などの有機酸）を0.1ないし2当量添加してもよい。

還元方法としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物、ジボランなどの還元剤で還元する方法や、パラジウムやラネーニッケル等の触媒存在下の接触還元、鉛

、白金を陰極とした電解還元などが挙げられ、還元剤は1当量ないし大過剰（好ましくは1～10当量）使用する。

【0181】

N-2法は通常溶媒中で行い、この際用いる溶媒は、還元する方法によって適宜選択することができ、例えばアルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、炭化水素類（例えばヘキサン、ペンタンなど）、芳香族炭化水素類（例えばベンゼン、トルエンなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど）などが挙げられる。

反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-30℃～100℃、好ましくは0℃～60℃で行うことができる。

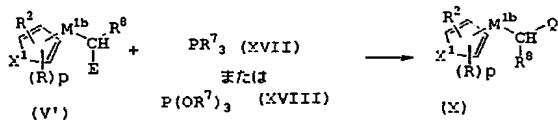
化合物(XVI)は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。

【0182】

I-1法で原料化合物として用いられる化合物(X)は、例えば下記〇法により製造される。

〔〇法〕

【化40】



【0183】

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

本反応は化合物(X)のQがP(O)(OR⁷)₂の場合には化合物(V')と化合物(XVII)との反応により、化合物(X)のQがP+R⁷₃の場合には化合物(V')と化合物(XVIII)との反応により製造する方法である。

該反応では化合物(V')に対して、化合物(XVII)または化合物(XVIII)を1当量ないし大過剰（好ましくは1～10当量）使用する。

【0184】

当該反応は無溶媒、もしくは、例えばエーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、炭化水素類（例えばヘキサン、ペンタンなど）、芳香族炭化水素類（例えばベンゼン、トルエンなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど）などから適宜選択した溶媒中で行うことができる。

反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は0℃～200℃で行うことができる。

化合物(XVII)および(XVIII)は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。また、化合物(V')は、上記L法により製造される。

【0185】

I-2法で原料化合物として用いられる化合物(XII)は、例えば下記P法により製造される。

[P法]

【化41】



【0186】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(II-1")を酸化することにより化合物(XII)を製造する。

該酸化反応は、例えば化合物(II-1")に対して酸化剤を1当量ないし20当量使用する。かかる酸化剤としては、活性二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)、二クロム酸ピリジニウム(PDC)、ジメチルスルホキシド-酸無水物（無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸など）、ジメチルスルホキシド-塩化チオニル、ジメチルスルホキシド-塩化スルフリル、ジメチルスルホキ

シドー塩化オキサリル、ジメチルスルホキシドー塩素、および酸（リン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸など）存在下のジメチルスルホキシドージシクロヘキシリカルボジイミド（DCC）などが挙げられる。

【0187】

該酸化反応は通常溶媒中で行い、この際用いる溶媒は、酸化剤の種類によって適宜選択することができ、例えばエーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど）などが挙げられる。

反応時間は0.5ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は酸化剤の種類によって適宜選択し、-80から100°Cで行うことができる。

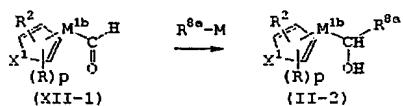
【0188】

P法で原料化合物として用いられる化合物（II-1”）中、R⁸が水素原子でない化合物（II-2）は、例えば下記P'法により製造される。

[P'法]

【0189】

【化42】



【0190】

[式中、R^{8a}は置換されていてもよい炭化水素基を、Mは水素原子またはナトリウム、リチウム、マグネシウムなどの金属原子（2価の金属の場合、残りの1価はハロゲン原子などで占有されていてもよい）を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R^{8a}における「置換されていてもよい炭化水素基」は、前記R¹における「置換されていてもよい炭化水素基」と同義である。

本法では、化合物(XII-1)とR^{8a}-Mとを反応させて、化合物(II-2)を製造する。本反応は、常法に従い、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で、化合物(XII-1)に対して、R^{8a}-Mを1当量ないし大過剰、好ましくは約1～約5モル当量使用する。Mが水素原子の場合、該反応は塩基性化合物存在下で行われる。用いる塩基性化合物としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムのような無機塩基化合物類、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドのようなアルコキシド類、n-ブチルリチウム、フェニルリチウムのような有機リチウム試薬類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミドのようなアルキル金属アミド類などが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばペンタン、ヘキサンなどの炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合してもよい。

なお、化合物(XII-1)は、上記P法により化合物(II-1')を酸化することにより製造される。

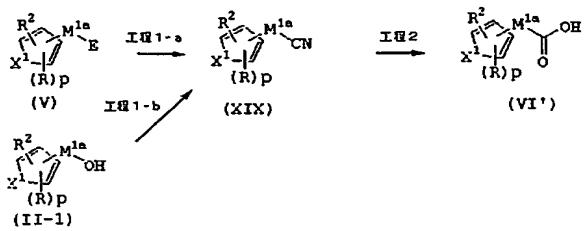
【0191】

G法で原料化合物として用いられる化合物(VI)においてM¹が置換されてもよい2価の脂肪族炭化水素基である化合物(VI')、または、J法で原料化合物として用いられる化合物(XIV)においてM¹が置換されてもよい2価の脂肪族炭化水素基であり、かつR¹⁰が水素である化合物(VI')は、例えば下記Q法により製造される。

[Q法]

【0192】

【化43】



【0193】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

[工程 1-a]

本法では、化合物 (V) と無機シアン化物を反応させて化合物 (XIX) を製造する。本反応は、常法に従い反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

用いる無機シアン化物としては例えシアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化銅 (I) などが挙げられる。これら無機シアン化物の使用量は、化合物 (V) に対し、好ましくは1当量ないし大過剰 (好ましくは1～10当量) である。

また、該反応は、反応促進剤としてヨウ化ナトリウムなどのヨウ化アルカリ金属を1当量ないし大過剰 (好ましくは1～10当量) 加えてもよい。

【0194】

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例え水、アルコール類 (例え、メタノールやエタノールなど)、エーテル類 (例え、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素 (例え、塩化メチレン、クロロホルムなど)、炭化水素類 (例えヘキサン、ペンタンなど)、芳香族炭化水素類 (例えベンゼン、トルエンなど)、非プロトン性極性溶媒 (例え、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど) などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてよい。

反応温度は、通常、約0℃～約200℃で行うことができる。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

【0195】

[工程 1-b]

本法では、化合物 (II-1) とシアノ化水素をいわゆる光延反応により反応させて化合物 (XIX) を製造する。本反応は前記F法における化合物 (II-1) と化合物 (IV-1) を反応させることによる化合物 (I-8) の製造と同様にして行われる。

なお、上記反応はシアノ化水素のかわりにシアノ化水素源としてシアノヒドリン（例えばアセトンシアノヒドリンなど）を用いてもよい。

[工程 2]

本法では、工程 1-a または工程 1-b で得た化合物 (XIX) を加水分解することにより、化合物 (VI') を製造する。本反応は前記A法における化合物 (I-2) の加水分解による化合物 (I-1) の製造と同様にして行われる。

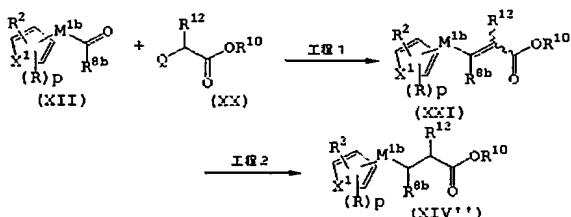
【0196】

J 法における化合物 (XIV) (M法で原料化合物として用いられる化合物 (XIV') も含む) として、M¹ が置換されていてもよい炭素数 2 以上の 2 個の脂肪族炭化水素基である化合物 (XXI) および化合物 (XIV'') は、例えば下記R法により製造される。

[R法]

【0197】

【化44】



【0198】

[式中、R¹² は水素原子、アルキル基または前記したM¹ における「2 個の脂肪族炭化水素基」が有していても良い置換基から適宜選択される置換基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R¹² におけるアルキル基は、直鎖状または分枝状のアルキル基であり、炭素数に特に限定はなく、好ましくは 18 以下であり、例えばメチル、エチル、プロ

ピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。

【0199】

[工程1] 化合物(XXI)の製造

化合物(XII)を、

(1) ホスホニウム塩(XX) ($Q = P + R_7^+$) から誘導されるホスホニウムイリドと反応させてオレフィンを得るいわゆるWittig反応、あるいは

(2) アルキル亜リン酸ジエステル(XX) ($Q = P(O)(OR_7)_2$) から誘導されるホスホナートカルボアニオンと反応させてオレフィンを得るいわゆるWittig-Horner-Emmons反応

により、化合物(XXI)が得られる。本反応は前記I-1法の【工程1a】におけるWittig反応あるいはWittig-Horner-Emmons反応による化合物(I-12a')の製造と同様にして行われる。

化合物(XX)は、自体公知の方法またはそれに準ずる方法により製造することができ、市販品としても入手しうる。

【0200】

[工程2] 化合物(XIV")の製造

工程1で得られた化合物(XXI)の二重結合を還元して化合物(XIV")を得る方法である。本反応は前記I法の【工程2a】における化合物(I-12a')の水素添加による化合物(I-12a)の製造と同様にして行われる。

【0201】

D法における化合物(III)は、例えば下記S法により製造される。

[S法]

【0202】

【化45】



【0203】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (IV-2) の水酸基を脱離基Eへ変換することにより、化合物 (III) を製造する。本反応は前記L法における化合物 (II-1) の水酸基を脱離基Eへ変換することによる化合物 (V) の製造と同様にして行われる。

【0204】

I-1法における化合物 (XI) は、例えば下記T法により製造される。

[T法]

【0205】

【化46】



【0206】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (IV-3) を酸化することにより化合物 (XI) を製造する。本反応は前記P法における化合物 (II-1") の酸化による化合物 (XII) の製造と同様にして行われる。

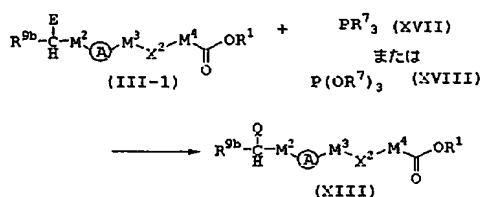
【0207】

I-2法における化合物 (XIII) は、例えば下記U法により製造される。

[U法]

【0208】

【化47】



【0209】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本反応は化合物 (XIII) のQがP(O)(OR⁷)₂の場合には化合物 (III-

1) と化合物 (XVII) との反応により、化合物 (XIII) のQがP + R⁷3の場合には化合物 (III-1) と化合物 (XVIII) との反応により製造する方法である。

本反応は前記O法における化合物 (V') を化合物 (XVII) または化合物 (XVII I) と反応させることによる化合物 (X) の製造と同様にして行われる。

なお、本工程における化合物 (III-1) は、化合物 (III) に包含され、前記 S法に示した方法などにより製造される。

【0210】

E法における化合物 (IV) 、F法における化合物 (IV-1) 、G法における化合物 (VII) 、H法における化合物 (IX) 、S法における化合物 (IV-2) 、および、T法における化合物 (IV-3) (これらの化合物は全て下式V法における化合物 (XXII) に包含されうる) は、例えば下記V法により製造される。

[V法]

【0211】

【化48】



【0212】

[式中、Zはアミノの保護基、カルボキシの保護基、ヒドロキシの保護基、メルカプトの保護基を、-Y''-は-O-、-S-、-N (R³) -または-C (=O)-O- (但し、カルボニル炭素はM²と結合する) を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Zで示される「保護基」は、後述する保護基と同様のものなどが用いられる。

本法では、化合物 (XXIII) の保護基を脱保護することにより、化合物 (XXII) を製造する。保護基を脱保護する反応は、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS」Second Edition (JOHN WILEY & SONS, INC.) などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

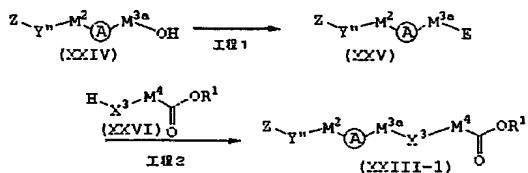
【0213】

V法における化合物(XXIII)として、X²が-O-または-S-であり、M³が結合手でない化合物(XXIII-1)は、例えば下記W法により製造される。

[W法]

【0214】

【化49】



【0215】

[式中、X³は-O-または-S-を、M^{3a}は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

M^{3a}における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」は、前記M¹における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」と同義である。

[工程1]

本法では、化合物(XXIV)の水酸基を脱離基Eへ変換することにより、化合物(XXV)を製造する。本反応は前記L法における化合物(II-1)の水酸基を脱離基Eへ変換することによる化合物(V)の製造と同様にして行われる。

[工程2]

本法では、工程1で得られた化合物(XXV)と化合物(XXVI)との反応により化合物(XXIII-1)を製造する。本製造法は、例えば前記D法における化合物(II)と化合物(III)との反応により(I-7)を製造する方法と同様の反応条件下で行われる。

W法[工程2]における化合物(XXVI)は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。

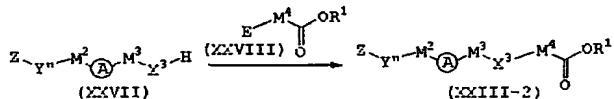
【0216】

V法における化合物(XXIII)として、X²が-O-または-S-である化合物(XXIII-2)は、例えば下記X法により製造される。

[X法]

【0217】

【化50】



【0218】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物（XXVII）と化合物（XXVIII）との反応により化合物（XXIII-2）を製造する。本製造法は、例えば前記D法における化合物（II）と化合物（III）との反応により（I-7）を製造する方法と同様の反応条件下で行われる。

なお、上記X法における化合物（XXVIII）は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。

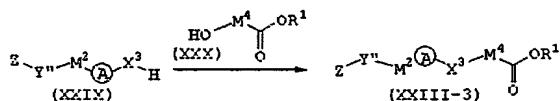
【0219】

V法で原料化合物として用いられる化合物（XXIII）において、X²が-O-または-S-であり、M³が結合手である化合物（XXIII-3）は、例えば下記Y法により製造される。

[Y法]

【0220】

【化51】



【0221】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物（XXIX）と化合物（XXX）をいわゆる光延反応により反応させて化合物（XXIII-3）を製造する。本反応は前記F法における化合物（II-1）と化合物（IV-1）を反応させることによる化合物（I-8）の製造と同様にして行われる。

なお、上記Y法における化合物（XXX）は、自体公知の方法で製造することが

でき、市販品としても入手しうる。

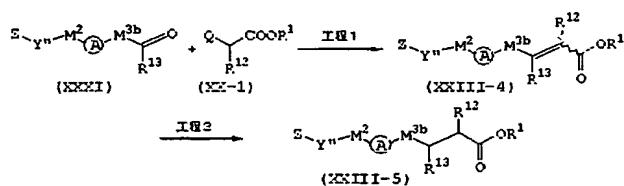
【0222】

V法における化合物(XXIII)としてX²およびM⁴がともに結合手であり、M³が置換されていてもよい炭素数2以上の2価の脂肪族炭化水素基である化合物(XXIII-4)または化合物(XXIII-5)は、例えば下記Z法により製造される。

[Z法]

【0223】

【化52】



【0224】

[式中、M^{3b}は結合手または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、R¹³は水素原子、アルキル基または前記したM¹における「2価の脂肪族炭化水素基」が有していても良い置換基から適宜選択される置換基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。]

M^{3b}における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」は、前記M¹における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」と同義であり、R¹³におけるアルキル基は、直鎖状または分枝状のアルキル基であり、炭素数に特に限定はなく、好ましくは18以下であり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。

【工程1】化合物(XXIII-4)の製造

化合物(XXI)を、

- (1) ホスホニウム塩(XX-1) (Q=P+R⁷₃)から誘導されるホスホニウムイリドと反応させてオレフィンを得るいわゆるWittig反応、あるいは
- (2) アルキル亜リン酸ジエステル(XX-1) (Q=P(O)(OR⁷)₂)か

ら誘導されるホスホナートカルボアニオンと反応させてオレフィンを得るいわゆるWittig-Horner-Emmons反応、

によって、化合物(XXIII-4)を得る。本反応は前記I法の【工程1a】におけるWittig反応あるいはWittig-Horner-Emmons反応による化合物(I-12a')の製造と同様にして行われる。

化合物(XX-1)は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。

【工程2】化合物(XXIII-5)の製造

工程1で得られた化合物(XXIII-4)の二重結合を還元して化合物(XXIII-5)を得る方法である。本反応は前記I法の【工程2a】における化合物(I-12a')の水素添加による化合物(I-12a)の製造と同様にして行われる。

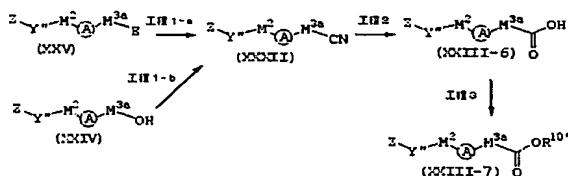
【0225】

V法における化合物(XXIII)としてX²およびM⁴がともに結合手であり、R¹が水素原子であり、かつ、M³が置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基である化合物(XXIII-6)、および、化合物(XXIII)としてX²およびM⁴がともに結合手であり、M³が置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基であり、かつ、R¹が水素原子でない化合物(XXIII-7)は、例えば下記Aa法により製造される。

[Aa法]

【0226】

【化53】



【0227】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

【工程1-a】

本法では、化合物(XXV)と無機シアン化物を反応させて化合物(XXXII)を製

造する。本反応は前記Q法の【工程1-a】における化合物(V)を無機シアン化物と反応させることによる化合物(XIX)の製造と同様にして行われる。

【工程1-b】

本法では、化合物(XXIV)とシアン化水素をいわゆる光延反応により反応させて化合物(XXXII)を製造する。本反応は前記F法における化合物(II-1)と化合物(IV-1)を反応させることによる化合物(I-8)の製造と同様にして行われる。

なお、上記反応はシアン化水素のかわりにシアン化水素源としてシアノヒドリン(例えばアセトンシアノヒドリンなど)を用いてもよい。

【工程2】

本法では、工程1-aまたは工程1-bで得た化合物(XXXII)を加水分解することにより、化合物(XXIII-6)を製造する。本反応は前記A法における化合物(I-2)の加水分解による化合物(I-1)の製造と同様にして行われる。

【工程3】

本法では、工程2で得た化合物(XXIII-6)をエステル化することにより、化合物(XXIII-7)を製造する。本反応は、自体公知の反応であり、例えば第4版実験化学講座(丸善)第22巻有機合成IV、43-51頁などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

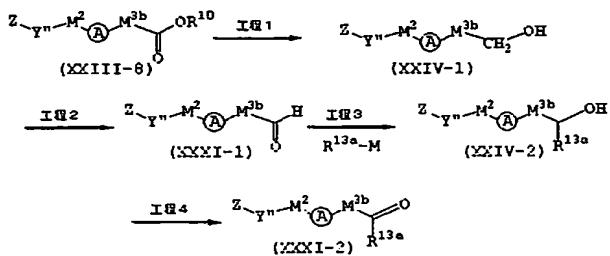
【0228】

W法【工程1】における化合物(XXIV)、およびZ法における化合物(XXXI)は、公知化合物、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手し得る。また、化合物(XXIV)(下記Bb法での化合物(XXIV-1)、化合物(XXIV-2)および化合物(XXXI)(下記Bb法での化合物(XXXI-1)、化合物(XXXI-2))は、たとえば下記Bb法によって、化合物(XXIII-8)(Aa法で製造される化合物(XXIII-6)、化合物(XXIII-7)、Z法で製造される化合物(XXIII-4)、化合物(XXIII-5)をあわせた化合物を示す)から製造される。

【Bb法】

【0229】

【化54】



【0230】

[式中、R^{13a}は置換されていてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

ここで、上記R^{13a}における「置換されていてもよい炭化水素基」は、前記R¹における「置換されていてもよい炭化水素基」と同義である。

[工程1]

化合物(XXIV-1)は、J法における化合物(XIV)の還元による化合物(II-1)の製造と同様の条件下で、化合物(XXIII-8)を還元することにより製造される。

[工程2]

化合物(XXXI-1)は、前記したP法における化合物(II-1")の酸化による化合物(XII)の製造と同様の条件下で、化合物(XXIV-1)を酸化することで製造される。

[工程3]

化合物(XXIV-2)は、前記したP'法における化合物(XII-1)とR^{8a}-Mとの反応による化合物(II-2)の製造と同様の条件下で、化合物(XXXI-1)をR^{13a}-Mと反応させることで製造される。

[工程4]

化合物(XXXI-2)は、前記したP法における化合物(II-1")の酸化による化合物(XII)の製造と同様の条件下で、化合物(XXIV-2)を酸化することで製造される。

【0231】

J法における化合物(XIV)として、M¹が結合手であり、R¹⁰が置換され

ていてもよい炭化水素基である化合物、または、M法における化合物(XIV')としてM¹が結合手である化合物は、自体公知の方法により製造することができる。X¹が酸素原子であるフランカルボン酸エステルについては、例えば第4版実験化学講座(丸善)第24巻有機合成VI、500-504頁、特開平11-60569、Synthesis、12、1027頁(1983)などに記載あるいは引用されている方法により、X¹が硫黄原子であるチオフェンカルボン酸エステルについては、例えば第4版実験化学講座(丸善)第24巻有機合成VI、513-517頁などに記載あるいは引用されている方法により製造することができる。

【0232】

また、上記目的化合物および原料化合物を合成する各反応において、使用される原料化合物は、置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、メルカプトを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的とする化合物を得ることができる。

【0233】

アミノの保護基としては、例えば置換されていてもよいC₁-6アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、C₁-6アルキルオキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、C₆-10アリールオキシカルボニル(例えば、フェノキシカルボニルなど)、C₇-10アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、ホルミル、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの保護基は、1ないし4個程度のハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、C₁-6アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロなどで置換されていてもよい。

カルボキシの保護基としては、例えば置換されていてもよいC₁-6アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの保護基は、1ないし4個程度のハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原

子、ヨウ素原子など)、C₁—6アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ホルミル、ニトロなどで置換されていてもよい。

【0234】

ヒドロキシの保護基としては、例えば置換されていてもよいC₁—6アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、C₇—10アラルキル(例えば、ベンジルなど)、C₁—6アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、C₆—10アリールオキシカルボニル(例えば、フェノキシカルボニルなど)、C₇—10アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、ホルミル、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの保護基は、1ないし4個程度のハロゲン原子(例えば、フルオロ、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、C₁—6アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、C₇—10アラルキル(例えば、ベンジルなど)、ニトロなどで置換されていてもよい。

メルカプトの保護基としては、例えばヒドロキシの保護基として用いられる保護基と同様のものなどが用いられる。

【0235】

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

【0236】

反応混合物からの化合物(I)およびその原料の分別精製は、通常の分別精製手段(例、抽出、濃縮、ろ過、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー)に従って行われる。

かくして得られる化合物(I)が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法(例えば、中和等)によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、

遊離体または他の塩に変換することができる。

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体となり得る場合には、これらの異性体も本発明の化合物(I)として包含されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【0237】

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-Dex CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

【0238】

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）などを経て单一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(I)が分子内にヒドロキシまたは1、2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等）などを縮合することにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(I)がカルボキシを有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合することにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解することにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0239】

【試験例】

以下に、試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

本明細書において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

【0240】

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

参考例1aで用いられるプライマーPARD-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：2〕

参考例1aで用いられるプライマーPARD-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：3〕

参考例2aで用いられるプライマーXRA-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕

参考例2aで用いられるプライマーXRA-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

参考例5aで用いられるPPRE-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：6〕

参考例5aで用いられるPPRE-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：7〕

参考例5aで用いられるプライマーTK-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：8〕

参考例5aで用いられるプライマーTK-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：9〕

参考例6aで用いられるプライマーPAG-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：10〕

参考例6aで用いられるプライマーPAG-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：11〕

参考例10aで用いられるプライマーPAA-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：12〕

参考例10aで用いられるプライマーPAA-Lの塩基配列を示す。

【0241】

試験例1 (PPAR γ -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性)

参考例8aで得られたPPAR γ : RXR α : 4ERPP / CHO-K1細胞を10%ウシ胎児血清 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を含むハムF12培地 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] で培養した後、96ウェルホワイトプレート [コーニング コースター社 (Corning Coster Corporation) 製、米国] へ 2×10^4 cells / well となるように播種し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で一晩培養した。

一晩培養した96ウェルホワイトプレートより培地を除去後、80 μ lの0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) を含むハムF12培地と被検化合物20 μ lとを添加し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で18~24時間培

養した。培地を除去後、HBSS (HANKS' BALANCED SALT SOLUTION) (BIO WHITTAKER社)で2倍希釀したピッカジーン7.5 (和光純薬製)を40 μ l添加し、攪拌後、1420 ARVOマルチラベルカウンター (Multilabel Counter) (ワラック (Wallac)社)を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を1としたときの、各被検化合物100 nM添加時のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。結果を【表1】に示す。

【0242】

【表1】

実施例番号	誘導倍率
1 (3)	2. 8
5 (2)	2. 3

【0243】

このように、本発明化合物は、優れたPPAR γ -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性を有することが分かった。

【0244】

試験例2 (PPAR δ -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性)

参考例9.aで実施したトランスフェクションから18~24時間後のCOS-1細胞を回収し、0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) (和光純薬製)を含むDMEM培地 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国]に懸濁後、96ウェルホワイトプレート (コーニング社製、米国)の各ウェルへ 1×10^4 cells/wellとなるように80 μ lづつ播種した。続いて、被験化合物を20 μ l添加し、37°C、5%CO₂条件下36~48時間培養した。96ウェルホワイトプレートより培地を除去後、HBSS (HANKS' BALANCED SALT SOLUTION) (BIO WHITTAKER社)で2倍希釀したピッカジーンLT7.5 (和光純薬)を40 μ l添加し、攪拌後、1420 ARVOマルチラベルカウ

ンター (Multilabel Counter) (ワラック (Wallac) 社) を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を 1 としたときの、各被検化合物 10 nM 添加時のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。結果を [表2] に示す。

【0245】

[表2]

実施例番号	誘導倍率
5 (9)	6.7
6 (4)	7.4
6 (6)	6.6
6 (24)	6.8
6 (26)	5.6

【0246】

このように、本発明化合物は、優れた PPAR δ - RXR α ヘテロ二量体リガンド活性を有することが分かった。

【0247】

試験例3 (PPAR α - RXR α ヘテロ二量体リガンド活性)

参考例12aで実施したトランスフェクションから 18 ~ 24 時間後の COS-1 細胞を回収し、0.1% の BSA (脂肪酸不含) (和光) を含む DMEM 培地 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] に懸濁後、96 ウエルホワイトプレート (コーニング社製、米国) の各ウェルへ 1×10^4 cells 個の細胞を $80 \mu l$ づつ播種した。続いて、化合物を $20 \mu l$ 添加し、36 - 48 時間、37°C で炭酸ガスインキュベーターで培養した。96 ウエルホワイトプレートより培地を除去後、HBSS (HANKS' BALANCED SALT SOLUTION) (BIO WITTAKER 社) で 2 倍希釈したピッカジーン L T 7.5 (和光純薬) を $40 \mu l$ 添加

し、攪拌後、1420 ARVOマルチラベルカウンター (Multilabel Counter) (ワラック (Wallac) 社) を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

化合物10nMを添加したウェルのルシフェラーゼ活性より、化合物を添加していないコントロールのルシフェラーゼ活性を1としたときの誘導倍率を算出した。結果を [表3] に示す。

【0248】

[表3]

実施例番号	誘導倍率
1	10.2
2 (1)	10.9
5 (5)	10.1
6	9.3
6 (1)	8.9
6 (2)	9.2

【0249】

このように、本発明化合物は、優れたPPAR α -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性を有することが分かった。

【0250】

以下の参考例1a～12aに記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatisら、モレキュラー・クローニング、ColdSpring Harbor Laboratory、1989年) に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

【0251】

参考例1a (ヒトPPAR δ 遺伝子のクローニング)

ヒトPPAR δ 遺伝子のクローニングは、臍臓cDNA (東洋紡、QUICK-Clone cDNA) を鑄型とし、Schmidt, A. らが報告 (Mol. Endocrinol., 6,

p 1 6 3 4 - 1 6 4 1 (1992)) している P P A R δ 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

PARD-U ; 5'-AAC GGT ACC TCA GCC ATG GAG CAG CCT CAG GAG G-3' (配列番号：1)

PARD-L ; 5'-TAA GTC GAC CCG TTA GTA CAT GTC CTT GTA GAT C-3' (配列番号：2)

を用いた P C R 法により行った。

P C R 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。下層混液として、10 x LA PCR Buffer 2 μ l、2. 5 mM dNTP 溶液 3 μ l、1 2. 5 μ M プライマー溶液各 2. 5 μ l、滅菌蒸留水 1 0 μ l を混合した。上層混液としては、鑄型としてヒト心臓 c DNA (1 n g / m l) を 1 μ l、10 x LA PCR Buffer 3 μ l、2. 5 mM dNTP 溶液 1 μ l、Ta KaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0. 5 μ l、滅菌蒸留水 2 4. 5 μ l を混合した。調製した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を 1 個添加し、70 °C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え P C R の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社、米国) にセットした後、95 °C で 2 分間処理した。さらに、95 °C で 15 秒間、68 °C で 2 分間のサイクルを 45 回繰り返した後、72 °C で 8 分間処理した。得られた P C R 産物をアガロースゲル (1 %) 電気泳動し、P P A R δ 遺伝子を含む 1. 4 k b の D N A 断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector (宝酒造) に挿入することによりプラスミド p T B T - h P P A R δ を作製した。

【0252】

参考例 2 a (ヒト R X R α 遺伝子のクローニング)

ヒト R X R α 遺伝子のクローニングは、腎臓 c DNA (東洋紡、商品名：QUIC K-Clone cDNA) を鑄型とし、Mangelsdorf, D. J. らが報告 (N a t u r e, 345 (6272) 、 p 224-229 (1990)) している R X R α 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

XRA-U : 5'-TTA GAA TTC GAC ATG GAC ACC AAA CAT TTC CTG-3' (配列番号：3)

XRA-L : 5'-CCC CTC GAG CTA AGT CAT TTG GTG CGG CGC CTC-3' (配列番号：4)

を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100（宝酒造）を用いたホット・スタート（Hot Start）法で行った。まず、10×LA PCR Buffer 2 μl、2.5 mM dNTP溶液 3 μl、12.5 μM プライマー溶液各 2.5 μl、滅菌蒸留水 10 μl を混合して下層混液とした。また、鑄型としてヒト腎臓 cDNA（1 ng/ml）を 1 μl、10×LA PCR Buffer 3 μl、2.5 mM dNTP溶液 1 μl、TaKaRa LA Taq DNA polymerase（宝酒造）0.5 μl、滅菌蒸留水 24.5 μl を混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100（宝酒造）を 1 個添加し、70℃で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー（パーキンエルマー社、米国）にセットした後、95℃で 2 分間処理した。さらに、95℃で 15 秒間、68℃で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72℃で 8 分間処理した。

得られたPCR 産物をアガロースゲル（1%）電気泳動し、RXR α 遺伝子を含む 1.4 kb のDNA断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector（宝酒造製）に挿入し、プラスミド pTBT-hRXR α を得た。

【0253】

参考例 3 a（ヒト PPAR δ 、RXR α 発現用プラスミドの作製）

プラスミド pMCMVneo の 5.6 Kb KpnI-SalI 断片と参考例 1 a 記載のプラスミド pTBT-hPPAR δ の hPPAR δ 遺伝子を含む 1.3 kb KpnI-SalI 断片を連結し、プラスミド pMCMVneo-hPPAR δ を作製した。

【0254】

参考例 4 a（ヒト PPAR δ 、RXR α 発現用プラスミドの作製）

プラスミド pMCMVneo の 5.6 Kb EcoRI-SalI 断片と参考例 2 a 記載のプラスミド pTBT-hRXR α の hRXR α 遺伝子を含む 1.4 kb EcoRI-XbaI 断片を連結し、プラスミド pMCMVneo-hRXR α を作製した。

【0255】

参考例 5 a（レポータープラスミドの作製）

アシルCoA オキシダーゼの PPAR 応答性エレメント（PPRE）を含む D

NA断片は、以下の5'末端リン酸化合成DNAを用いて作製した。

PPRE-U: 5'-pTCGACAGGGGACCAAGGACAAAGGTACGTTGGGAG-3' (配列番号: 5)

PPRE-L: 5'-pTCGACTCCCGAACGTGACCTTGTCTGGTCCCTG-3' (配列番号: 6)

まず、PPRE-U、PPRE-Lをアニーリングした後、プラスミドpBlue Script SK+のSalI部位に挿入した。挿入断片の塩基配列を決定することにより、PPREが4個タンデムに連結したプラスミドpBSS-PPRE4を選択した。

HSVチミジン・キナーゼ・ミニマム・プロモーター (Thymidine kinase minimum promoter) (TKプロモーター)領域のクローニングは、pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国]を鋳型とし、Luckow, Bらが報告 (Nucleic Acids Res., 15 (13), p5490 (1987)) しているチミジン・キナーゼ (Thymidine kinase) 遺伝子のプロモーター領域の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

TK-U: 5'-CCAGATCTCCCCAGCGTCTTGTCAATTG-3' (配列番号: 7)

TK-L: 5'-TCACCATGGTCAAGCTTTAACGGGTC-3' (配列番号: 8)

を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製)を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10 x LA PCR Buffer 2 μl、2.5 mM dNTP溶液 3 μl、12.5 μM プライマー溶液各 2.5 μl、滅菌蒸留水 10 μlを混合して下層混液とした。また、鋳型として pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国]を 1 μl、10 x LA PCR Buffer 3 μl、2.5 mM dNTP溶液 1 μl、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μl、滅菌蒸留水 24.5 μlを混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製)を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国)にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。

得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、TKプロモーター

を含む140bのDNA断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector（宝酒造製）に挿入した。このプラスミドから制限酵素BglIIとNcoIで切断することにより得たTKプロモーターを含む断片をプラスミドpGL3-Basic vector【プロメガ（Promega）社製、米国】のBglII-NcoI断片と連結してプラスミドpGL3-TKを作製した。

得られたプラスミドpGL3-TKのNheI-XhoI断片4.9kbとプラスミドpBSS-PPRE4のNheI-XhoI断片200bpを連結することにより、プラスミドpGL3-4ERPP-TKを作製した。このプラスミドpGL3-4ERPP-TKをBamHI（宝酒造製）で切断した後、T4 DNAポリメラーゼ（宝酒造製）処理により末端平滑化してDNA断片を得た。一方、pGFP-C1（東洋紡製）をBsu36I（NEB）で切断した後、T4 DNAポリメラーゼ（宝酒造製）処理により末端平滑化し、1.6kbのDNA断片を得た。両DNA断片を連結することにより、レポータープラスミドpGL3-4ERPP-TK neoを構築した。

続いて、レポータープラスミドpGL3-4ERPP-TK neoのPPAR応答性エレメント（PPRE）の向きを逆向きにしたレポータープラスミドを作製した。すなわち、プラスミドpGL3-TKのKpnI-NheI断片4.9kbとプラスミドpBSS-PPRE4のKpnI-XbaI断片200bpを連結することによりプラスミドpGL3-PPRE4-TKを作製した。プラスミドpGL3-PPRE4-TKをBamHI（宝酒造）で切断した後、T4 DNAポリメラーゼ（宝酒造）処理により末端平滑化した。その一方で、pGFP-C1（東洋紡）をBsu36I（NEB）で切断した後、T4 DNAポリメラーゼ（宝酒造）処理により末端平滑化し、1.6kbのDNA断片を得た。両者を連結することによりレポータープラスミドpGL3-PPRE4-TK neoを構築した。

【0256】

参考例6a（ヒトPPAR γ 遺伝子のクローニング）

ヒトPPAR γ 遺伝子のクローニングは、心臓cDNA（東洋紡製、商品名：QUICK-Clone cDNA）を鋳型とし、Greeneらが報告（Gene Expr., 4 (4-5), p281-299 (1995)）しているPPAR γ 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

PAG-U: 5'-GTG GGT ACC GAA ATG ACC ATG GTT GAC ACA GAG-3' (配列番号: 9)

PAG-L: 5'-GGG GTC GAC CAG GAC TCT CTG CTA GTA CAA GTC-3' (配列番号: 10)

を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10×LA PCR Buffer 2 μl、2.5 mM dNTP 溶液 3 μl、12.5 μM プライマー溶液各 2.5 μl、滅菌蒸留水 10 μl を混合して下層混液とした。また、鑄型としてヒト心臓 cDNA (1 ng/ml) を 1 μl、10×LA PCR Buffer 3 μl、2.5 mM dNTP 溶液 1 μl、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μl、滅菌蒸留水 24.5 μl を混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を 1 個添加し、70℃で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95℃で 2 分間処理した。さらに、95℃で 15 秒間、68℃で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72℃で 8 分間処理した。

得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、PPAR γ 遺伝子を含む 1.4 kb の DNA 断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入し、プラスミド pTBT-hPPAR γ を得た。

【0257】

参考例 7 a (ヒト PPAR γ 、RXR α 発現用プラスミドの作製)

プラスミド pVgRXR [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] の 7.8 kb FspI-NotI 断片と参考例 2 a で得られたプラスミド pTBT-hRXR α の RXR α 遺伝子を含む 0.9 kb FspI-NotI 断片を連結し、プラスミド pVgRXR 2 を作製した。次に、pVgRXR 2 を BstXI で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、KpnI で切断することにより、6.5 kb の DNA 断片を得た。

一方、参考例 6 a で得られたプラスミド pTBT-hPPAR γ を Sal I で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。つ

いで、KpnIで切断することにより、1.4 kbのヒトPPAR γ 遺伝子を含むDNA断片を得た。

両DNA断片を連結することにより、プラスミドpVgRXR2-hPPAR γ を構築した。

【0258】

参考例8a（ヒトPPAR γ 、RXR α 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現細胞の取得）

10%ウシ胎児血清 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を含むハムF12培地 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を用いて150cm² セルカルチャーフラスコ [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で生育させたCHO-K1細胞を0.5 g/Lトリプシン-0.2 g/L EDTA (エチレンジアミン四酢酸) [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] 処理により剥がした後、細胞をPBS (Phosphate-buffered saline) [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] で洗浄して遠心分離 (1000 rpm, 5分) し、PBSで懸濁した。次に、ジーンパルサー [バイオラッド社 (Bio-Rad Laboratories) 製、米国] を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。

すなわち、0.4 cmギャップのキュベットに、8×10⁶細胞と参考例7aで得られたプラスミドpVgRXR2-hPPAR γ 10 μ gと参考例5aで得られたレポータープラスミドpGL3-4ERPP-TK neo 10 μ gを加え、電圧0.25 kV、キャパシタンス960 μ F下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養し、再び細胞を剥がして遠心分離し、次に、ジェネティシン [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を500 μ g/m1とゼオシン [インビトロジエン (Invitrogen) 社製、米国] を250 μ g/m1になるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、10⁴細胞/m1となるように希釈して96ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] に播種して、37℃の炭酸ガスインキュ

ペーター中で培養することによりジェネティシン、ゼオシン耐性形質転換体を得た。

次に、得られた形質転換株を24ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で培養した後、10 μ M塩酸ピオグリタゾンの添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、PPAR γ :RXR α :4ERP/P/CHO-K1細胞を選択した。

【0259】

参考例9a (ヒトPPAR δ 、RXR α 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドのCOS-1細胞への導入)

COS-1細胞を150cm²セルカルチャーフラスコ (コーニング社製、米国) に5×10⁶cells/50ml播種し、37℃、5%CO₂条件下24時間培養した。トランスフェクションはリポフェクトアミン (インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国) を用いて行った。トランスフェクション混合液は、125 μ lのリポフェクトアミン、100 μ lのPLUS Reagent、2.5 μ gのpMCMVneo-hPPAR δ (参考例3aで得たもの)、2.5 μ gのpMCMVneo-hRXR α (参考例4aで得たもの)、5 μ gのレポータープラスミドpGL3-4ERP-TKneo (参考例5aで得たもの)、5 μ gのpRL-tk [プロメガ (Promega) 社製、米国] を5mlのopti-MEM (インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国) に混合して作製した。opti-MEMで洗浄したCOS-1細胞に上記トランスフェクション混合液と20mlのopti-MEMを添加し、37℃、5%CO₂条件下、3時間培養した。次いで、0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) (和光純薬) を含むDMEM培地 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を25ml添加し、37℃、5%CO₂条件下18~24時間培養した。

【0260】

参考例10a (ヒトPPAR α 遺伝子のクローニング)

ヒトPPAR α 遺伝子のクローニングは、肝臓cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鑄型とし、Sher, T.らが報告 (Biochemistry, 32, p5598-5604 (1993)) しているPPAR α 遺伝子の塩基配列を参考に

作製したプライマーセット

PAA-U: 5' -AAA GGA TCC CGC GAT GGT GGA CAC AGA AAG CCC-3' (配列番号: 11)

PAA-L: 5' -CCC GTC GAC TCA GTA CAT GTC CCT GTA GAT CTC-3' (配列番号: 12)

を用いたPCR法により行った。

PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いた ホット・スタート (Hot Start) 法で行った。下層混液として、10 x native pfu Buffer 2 μ l、2. 5 mM dNTP溶液 3 μ l、12. 5 μ M プライマー溶液各 2. 5 μ l、滅菌蒸留水 10 μ l を混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト肝臓 cDNA (1 ng/m l) を 1 μ l、10 x native pfu Buffer 3 μ l、2. 5 mM dNTP 溶液 1 μ l、native pfu DNA polymerase (STRATAGENE社、米国) 0. 5 μ l、滅菌蒸留水 24. 5 μ l を混合した。調製した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を 1 個添加し、70 °Cで 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95 °Cで 2 分間処理した。さらに、95 °Cで 15 秒間、68 °Cで 2 分間のサイクルを 45 回繰り返した後、72 °Cで 8 分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、PPAR α 遺伝子を含む 1. 4 kb のDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue Blunt vector(宝酒造)に挿入することによりプラスミド pTBB-hPPAR α を作製した。

【0261】

参考例11a (ヒトPPAR α 発現用プラスミドの作製)

プラスミドpMCMVneoの 5. 6 Kb KpnI-SalI断片と参考例10a記載のプラスミド pTBB-hPPAR α のヒトPPAR α 遺伝子を含む 1. 4 kb KpnI-SalI断片を連結し、プラスミド pMCMVneo-hPPAR α を作製した。

【0262】

参考例12a (ヒトPPAR α 、RXR α 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドのCOS1細胞への共導入)

COS-1細胞を 150 cm^2 セルカルチャーフラスコ（コーニング社製、米国）に 5×10^6 cells/50m1播種し、37℃、5%CO₂条件下24時間培養した。トランスフェクションはリポフェクトアミン（インビトロジエン（Invitrogen）社製、米国）を用いて行った。トランスフェクション混合液は、125μlのリポフェクトアミン、100μlのPLUS Reagent、2.5μgのpMCMVneo-hPPARα（参考例11aで得たもの）、2.5μgのpMCMVneo-hRXRα（参考例4aで得たもの）、5μgのレポータープラスミドpGL3-PPRE4-TK neo（参考例5aで得たもの）、5μgのpRL-tk [プロメガ（Promega）社製、米国]を5m1のopti-MEM（インビトロジエン（Invitrogen）社製、米国）に混合して作製した。opti-MEMで洗浄したCOS-1細胞に上記トランスフェクション混合液と20m1のopti-MEMを添加し、37℃、5%CO₂条件下、3時間培養した。次いで、0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン（BSA）（和光純薬）を含むDMEM培地〔ライフテクノロジー社（Life Technologies, Inc.）製、米国〕を25m1添加し、37℃、5%CO₂条件下18～24時間培養した。

【0263】

【実施例】

本発明は、さらに下記の実施例および参考例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

¹H-NMRスペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジエミニ200(200MHz)またはマーキュリー300(300MHz)で測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容積混合比である。%は特に断らない限り重量%を意味する。また、シリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温(常温)とは、約20℃から約30℃の温度を表す。

なお、実施例、参考例中の各記号は次の意味を表す。s：シングレット、d：ダブルレット、t：トリプレット、q：クアルテット、br:幅広い、J:カップリング定数、dd：ダブルダブルレット、m：マルチプレット、Hz：ヘルツ、CDCl₃：重

クロロホルム、DMSO-d₆：重ジメチルスルホキシド、CD₃OD：重メタノール、%
：重量%。

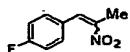
【0264】

参考例1

1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン

【0265】

【化55】



【0266】

4-フルオロベンズアルデヒド(17.0 g)、酢酸(11.5 g)、メチルアミン・塩酸塩(3.70 g)、酢酸ナトリウム(4.50 g)およびニトロメタン(41.2 g)の混合物を100°Cで1.5時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物(18.4 g)を結晶として得た。

融点59-61°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.45 (3H, s), 7.16 (2H, d), 7.44 (2H, dd), 8.06 (1H, s).

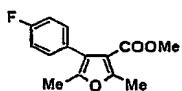
【0267】

参考例2

4-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-3-フランカルボン酸メチル

【0268】

【化56】



【0269】

1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン(2.49 g)

のメタノール（20ml）溶液にピペリジン（1.36ml）とアセト酢酸メチル（1.60g）を室温で加えそのまま一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、水（10ml）および濃塩酸（3ml）を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで2回抽出し、集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（酢酸エチル／ヘキサン＝1/9）、目的物（1.59g）を固体として得た。冷メタノールより再結晶して、結晶を得た。

融点34-35°C；¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.18 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.66 (3H, s), 7.05 (2H, t), 7.21 (2H, dd).

【0270】

参考例2 (1) ~ 参考例2 (3)

1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼンと対応するβ-ケトエステルより、参考例2に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

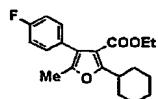
【0271】

参考例2 (1)

2-シクロヘキシル-4-(4-フルオロフェニル)-5-メチルフラン-3-カルボン酸エチル

【0272】

【化57】



【0273】

融点71-72°C；¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.09 (3H, t), 1.24-1.93 (10H, m), 2.17 (3H, s), 3.78 (1H, tt), 4.10 (2H, q), 7.04 (2H, t), 7.21 (2H, dd).

【0274】

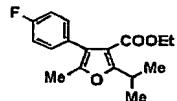
参考例2 (2)

4-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルフラン-3-カ

ルボン酸エチル

【0275】

【化58】



【0276】

融点27-28°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.09 (3H, t), 1.30 (6H, d), 2.18 (3H, s), 3.65-3.79 (1H, m), 4.11 (2H, q), 7.04 (2H, t), 7.21 (2H, dd).

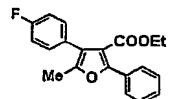
【0277】

参考例2 (3)

4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル

【0278】

【化59】



【0279】

融点78-79°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.02 (3H, t), 2.30 (3H, s), 4.10 (2H, q), 7.09 (2H, t), 7.19-7.48 (5H, m), 7.82 (2H, dd).

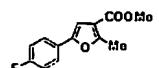
【0280】

参考例3

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸メチル

【0281】

【化60】



【0282】

1, 8-アザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (44. 5 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、氷冷下、アセト酢酸メチル (33. 9 g) のトルエン (50 ml) 溶液を氷冷下で滴下した。反応液をそのまま10分間攪拌した後、これに2-クロロ-4' -フルオロアセトフェノン (50. 4 g) のトルエン (100 ml) 溶液を氷冷下で滴下し、さらに室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過し、トルエンで洗浄した。得られたトルエン溶液をシリカゲルに通し、シリカゲルを酢酸エチル-ヘキサン (1:1) で洗浄した。集めた溶液を減圧濃縮して酢酸エチル-ヘキサンを除き、トルエン溶液を得、このトルエン溶液に4-トルエンスルホン酸・1水和物 (5. 55 g) を加えて、100°Cで2時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を冷メタノールから結晶化して、目的物 (37. 6 g) を結晶として得た。

融点96-97°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.08 (2H, t), 7.60 (2H, dd).

【0283】

参考例3 (1) ~ 参考例3 (5)

対応するフェナシルハライドと対応する β -ケトエステルより、参考例3に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

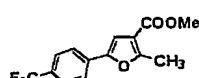
【0284】

参考例3 (1)

2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フランカルボン酸メチル

【0285】

【化61】



【0286】

融点91-92°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.67 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, s), 7.63 (2H, d), 7.73 (2H, d).

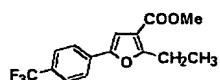
【0287】

参考例3 (2)

2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フランカルボン酸メチル

【0288】

【化62】



【0289】

融点81-82°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (3H, t), 3.09 (2H, q), 3.86 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.72 (2H, d).

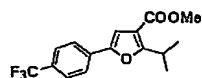
【0290】

参考例3 (3)

2-イソプロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フランカルボン酸メチル

【0291】

【化63】



【0292】

融点61-62°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (6H, d), 3.77-3.87 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.72 (2H, d).

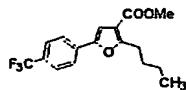
【0293】

参考例3 (4)

2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フランカルボン酸メチル

【0294】

【化64】



【0295】

融点172-174°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (3H, t), 1.38-1.50 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 3.11 (2H, t), 7.04 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.74 (2H, d).

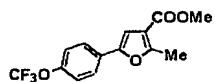
【0296】

参考例3 (5)

2-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-フランカルボン酸メチル

【0297】

【化65】



【0298】

融点66-67°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.65 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.64 (2H, d).

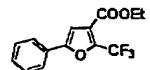
【0299】

参考例4

5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカルボン酸エチル

【0300】

【化66】



【0301】

60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物（5.51g）の1,2-ジメトキシエタン（100ml）懸濁液に4,4,4-トルフルオロアセト酢酸エチル（23.1g）の1,2-ジメトキシエタン（50ml）溶液を室温で滴下した。反応液をそのまま0.5時間攪拌した後、これに2-ブロモアセトフェノン（24.9g）を室温で滴下し、さらに80℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。得られた油状物をトルエン（200ml）に溶解し、4-トルエンスルホン酸・1水和物（4.77g）を加え、Dean-Starkトラップをつけた反応容器により脱水条件下で8時間加熱還流した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン～ヘキサン／酢酸エチル=15/1）、冷メタノールから結晶化して、目的物（10.7g）を結晶として得た。

融点44-45℃；¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.39 (3H, t), 4.38 (2H, q), 7.05 (1H, s), 7.38-7.49 (3H, m), 7.68-7.74 (2H, m).

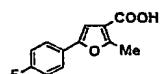
【0302】

参考例5

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸

【0303】

【化67】



【0304】

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸メチル（15.36g）、水酸化ナトリウム（5.25g）、メタノール（100ml）

、水（50ml）およびテトラヒドロフラン（50ml）の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物（13.4g）を結晶として得た。

融点217-218°C；¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) δ 2.65 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.07 (2H, t), 7.60 (2H, dd).

【0305】

参考例5（1）～参考例5（6）

参考例3（1）～参考例3（5）、参考例4で得た3-フランカルボン酸エステル誘導体より、参考例5に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

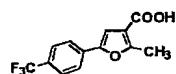
【0306】

参考例5（1）

2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フランカルボン酸

【0307】

【化68】



融点199-200°C；¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.67 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.72 (2H, d).

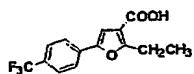
【0308】

参考例5（2）

2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フランカルボン酸

【0309】

【化69】



【0310】

融点186-187°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.36 (3H, t), 3.14 (2H, q), 7.05 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.75 (2H, d).

【0311】

参考例5 (3)

2-イソプロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フランカルボン酸

【0312】

【化70】



【0313】

融点187-188°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (6H, d), 3.80-3.94 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.75 (2H, d).

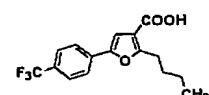
【0314】

参考例5 (4)

2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フランカルボン酸

【0315】

【化71】



【0316】

融点172-174°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (3H, t), 1.38-1.50 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 3.11 (2H, t), 7.04 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.74 (2H, d).

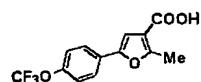
【0317】

参考例5 (5)

2-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-フランカルボン酸

【0318】

【化72】



【0319】

融点145-146°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.70 (3H, s), 6.93 (1H, s), 7.24 (2H, d), 7.67 (2H, d).

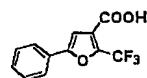
【0320】

参考例5 (6)

5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカルボン酸

【0321】

【化73】



【0322】

融点171-173°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.09 (1H, s), 7.37-77.48 (3H, m), 7.72 (2H, d).

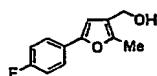
【0323】

参考例6

[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]メタノール

【0324】

【化74】



【0325】

水素化リチウムアルミニウム (3. 67 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 懸濁液に、氷冷下、5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸メチル (15. 1 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を滴下し、0°Cで1時間攪拌した。反応液を氷冷して、水 (3. 5 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (3. 5 ml)、水 (8 ml) を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をヘキサンより結晶化して、目的物 (11. 9 g) を結晶として得た。

融点80-82°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.61 (1H, br s), 2.35 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.56 (1H, s), 7.05 (2H, t), 7.58 (2H, dd).

【0326】

参考例6 (1) ~ 参考例6 (10)

参考例2、参考例2 (1) ~ 参考例2 (3)、参考例3 (1) ~ 参考例3 (5)、参考例4で得た3-フランカルボン酸エステル誘導体より、参考例6に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

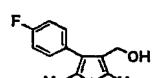
【0327】

参考例6 (1)

[4-(4-フルオロフェニル)-2, 5-ジメチルフラン-3-イル] メタノール

【0328】

【化75】



【0329】

パラフィン状固体; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.41 (2H, s), 7.10 (2H, t), 7.36 (2H, dd).

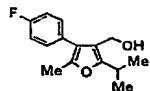
【0330】

参考例6 (2)

[4-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルフラン-3-イル] メタノール

【0331】

【化76】



【0332】

融点72-73°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (6H, d), 2.27 (3H, s), 3.02-3.23 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.09 (2H, t), 7.36 (2H, dd).

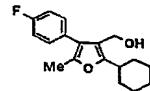
【0333】

参考例6 (3)

[2-シクロヘキシル-4-(4-フルオロフェニル)-5-メチルフラン-3-イル] メタノール

【0334】

【化77】



【0335】

融点137-138°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22-1.94 (10H, m), 2.26 (3H, s), 2.75 (1H, tt), 4.41 (2H, s), 7.09 (2H, t), 7.36 (2H, dd).

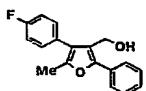
【0336】

参考例6 (4)

[4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニルフラン-3-イル]メタノール

【0337】

【化78】



【0338】

融点153-154°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.14 (2H, t), 7.29-7.49 (5H, m), 7.76 (2H, d).

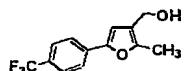
【0339】

参考例6 (5)

{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メタノール

【0340】

【化79】



【0341】

融点90-91°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.68 (2H, d).

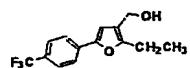
【0342】

参考例6 (6)

{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メタノール

【0343】

【化80】



【0344】

融点52-53°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t), 1.41 (1H, br s), 2.74 (2H, q), 4.53 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

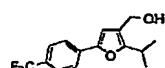
【0345】

参考例6 (7)

{2-イソプロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} メタノール

【0346】

【化81】



【0347】

融点100-101°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (6H, d), 1.39 (1H, br s), 3.10-3.19 (1H, m), 4.54 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.69 (2H, d).

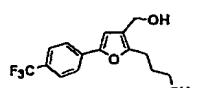
【0348】

参考例6 (8)

{2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} メタノール

【0349】

【化82】



【0350】

融点74-75°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95 (3H, t), 1.33-1.45 (3H, m), 1.63-1.7

3 (2H, m), 2.71 (2H, t), 4.52 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.69 (2H, d).

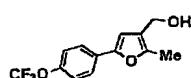
【0351】

参考例6 (9)

{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-フリル}メタノール

【0352】

【化83】



【0353】

融点53-55°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (1H, br t), 2.37 (3H, s), 4.52 (2H, d), 6.64 (1H, s), 7.20 (2H, d), 7.63 (2H, d).

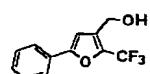
【0354】

参考例6 (10)

[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-3-フリル]メタノール

【0355】

【化84】



【0356】

融点57-58°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.71 (1H, t), 4.73 (2H, d), 6.82 (1H, s), 7.32-7.44 (3H, m), 7.69 (2H, d).

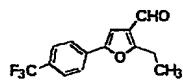
【0357】

参考例7

2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルアルデヒド

【0358】

【化85】



【0359】

{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メタノール (4.77 g) および活性二酸化マンガン (25 g) をヘキサン (50 ml) およびジエチルエーテル (10 ml) 中で室温にて一晩攪拌した。不溶物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1)、目的物 (3.21 g) を固体として得た。ヘキサンより再結晶して結晶を得た。

融点95-96°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t), 3.07 (2H, q), 7.03 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.75 (2H, d), 9.98 (1H, s).

【0360】

参考例7 (1) ~ 参考例7 (3)

参考例6 (5)、参考例6 (8)、参考例6 で得た3-フリルメタノール誘導体より、参考例7 に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

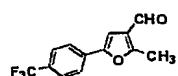
【0361】

参考例7 (1)

2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルアルデヒド

【0362】

【化86】



【0363】

融点106-107°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.69 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.63 (2H, d), 7.74 (2H, d), 9.96 (1H, s).

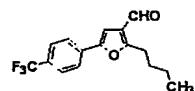
【0364】

参考例7 (2)

2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルアルデヒド

【0365】

【化87】



【0366】

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (3H, t), 1.38-1.51 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 3.04 (2H, t), 7.03 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.75 (2H, d), 9.97 (1H, s).

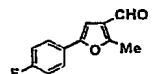
【0367】

参考例7 (3)

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フルアルデヒド

【0368】

【化88】



【0369】

融点60-61°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.66 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.09 (2H, t), 7.62 (2H, dd), 9.96 (1H, s).

【0370】

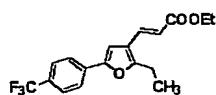
参考例8

(2E)-3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-

3-フリル| アクリル酸エチル

【0371】

【化89】



【0372】

ジエチルホスホノ酢酸エチル (3.02 g) のトルエン (30 ml) 溶液に、氷冷下、60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (0.54 g) を加え、さらに 0.5 時間攪拌した。これに 2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルアルデヒド (3.01 g) のトルエン (30 ml) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 ~ 9/1)、目的物 (3.48 g) を固体として得た。融点 82-83°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (3H, t), 1.34 (3H, t), 2.85 (2H, q), 4.26 (2H, q), 6.14 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.62 (2H, d), 7.73 (2H, d).

【0373】

参考例8 (1)、参考例8 (2)

参考例7 (1)、参考例7 (2) で得た 3-フルアルデヒド誘導体より、参考例8 に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

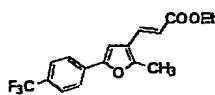
【0374】

参考例8 (1)

(2E)-3-[2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル] アクリル酸エチル

【0375】

【化90】



【0376】

融点78-79°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (3H, t), 2.48 (3H, s), 4.26 (2H, q), 6.14 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.84 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.62 (2H, d), 7.73 (2H, d).

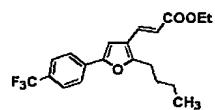
【0377】

参考例8 (2)

(2E)-3-{2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} アクリル酸エチル

【0378】

【化91】



【0379】

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.96 (3H, t), 1.28-1.50 (2H, m), 1.34 (3H, t), 1.64-1.79 (2H, m), 2.82 (2H, t), 4.26 (2H, q), 6.15 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.86 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.63 (2H, d), 7.74 (2H, d).

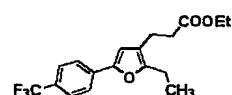
【0380】

参考例9

3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} プロピオン酸エチル

【0381】

【化92】



【0382】

(2E)-3-[2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル]アクリル酸エチル (3.30 g) のトルエン (30 ml)、エタノール (5 ml) 溶液をクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム (I) (0.45 g) を触媒として、室温、常圧で一晩水素添加した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物 (3.31 g, 100%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t), 1.27 (3H, t), 2.50-2.76 (6H, m), 4.14 (2H, q), 6.59 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

【0383】

参考例9(1)、参考例9(2)

参考例8(1)、参考例8(2)で得たアクリル酸エチル誘導体より、参考例9に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

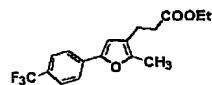
【0384】

参考例9(1)

3-[2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル]プロピオン酸エチル

【0385】

【化93】



【0386】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 2.31 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.69 (2H, t), 4.13 (2H, q), 6.57 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.65 (2H, d).

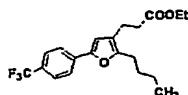
【0387】

参考例9(2)

3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル
} プロピオン酸エチル

【0388】

【化94】



【0389】

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.32-1.45 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.54 (2H, t), 2.65 (2H, t), 2.71 (2H, t), 4.14 (2H, q), 6.58 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

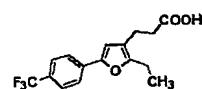
【0390】

参考例10

3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル
} プロピオン酸

【0391】

【化95】



【0392】

3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル
} プロピオン酸エチル (0. 540 g) のメタノール (3 ml) 、テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3. 2 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をヘキサンより結晶化して、目的物 (0. 413 g) を結晶として得た。

融点94-95°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 2.59-2.75 (6H, m), 6.59 (1H

, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

【0393】

参考例10 (1)、参考例10 (2)

参考例9 (1)、参考例9 (2)で得たプロピオン酸エチル誘導体より、参考例10に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

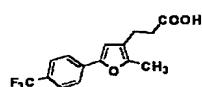
【0394】

参考例10 (1)

3- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル
} プロピオン酸

【0395】

【化96】



融点112-113°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 2.58-2.63 (2H, m), 2.69-2.74 (2H, m), 6.58 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

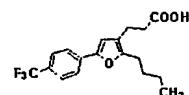
【0396】

参考例10 (2)

3- {2-ブチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル
} プロピオン酸

【0397】

【化97】



【0398】

融点79-80°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (3H, t), 1.32-1.44 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.59-2.75 (6H, m), 6.59 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

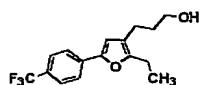
【0399】

参考例 11

3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル
} プロパン-1-オール

【0400】

【化98】



【0401】

水素化リチウムアルミニウム (0.46 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 懸濁液に、氷冷下、3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロピオン酸エチル (2.76 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷して、水 (0.5 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml)、水 (1.5 ml) を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 ~ 3/1)、目的物 (1.64 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.27 (3H, t), 1.31 (1H, br s), 1.76-1.89 (2H, m), 2.48 (2H, t), 2.67 (2H, q), 3.70 (2H, t), 6.60 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d).

【0402】

参考例 11 (1)、参考例 11 (2)

参考例 9 (1)、参考例 9 (2) で得たプロピオン酸エチル誘導体より、参考例 11 に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

【0403】

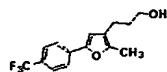
参考例 11 (1)

3- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル

} プロパン-1-オール

【0404】

【化99】



【0405】

油状物； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.77-1.86 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.47 (2H, t), 3.68 (2H, t), 6.57 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

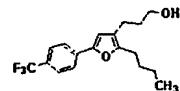
【0406】

参考例 1 1 (2)

3 - {2 - ブチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル
} プロパン-1-オール

【0407】

【化100】



【0408】

油状物； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.95 (3H, t), 1.27 (1H, br, s), 1.32-1.45 (2H, m), 1.61-1.71 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 2.48 (2H, t), 2.64 (2H, t), 3.69 (2H, br t), 6.59 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d)

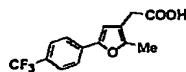
【0409】

参考例 1 2

{2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル} 酢酸

【0410】

【化101】



【0411】

1) {2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} メタノール (1. 48 g) のテトラヒドロフラン溶液 (100 ml) にアセトンシアヒドリン (0. 80 ml)、トリプチルホスフィン (2. 89 ml) を加え、最後に 1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (2. 92 g) を加え、室温で3日間攪拌した。ヘキサンとトルエンを加え、固体をろ過し、トルエンで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1から5:1) で精製し、{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} アセトニトリル (1. 76 g, 定量的) を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.37 (3H, s), 3.50 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.70 (2H, d).

2) {2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} アセトニトリル (1. 76 g) のエタノール溶液 (10 ml) に8規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加えて終夜加熱還流した。反応終了後、濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物 (0. 68 g) を結晶として得た。

融点123-125°C; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.34 (3H, s), 3.45 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

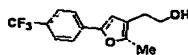
【0412】

参考例13

2- {2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} エタノール

【0413】

【化102】



【0414】

水素化リチウムアルミニウム（0. 10 g）のテトラヒドロフラン懸濁液（5 ml）を氷冷し、{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}酢酸（0. 43 g）のテトラヒドロフラン溶液（5 ml）を滴下して氷冷下で30分、室温で1時間攪拌した。反応終了後、水（0. 1 ml）、15%水酸化ナトリウム（0. 1 ml）、水（0. 3 ml）を順に加え、室温で30分攪拌した。析出した結晶をろ過し、テトラヒドロフランでよく洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1～1:1）で精製し、目的物（0. 28 g）を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.33 (3H, s), 2.64 (2H, t), 3.81 (2H, t), 6.63 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

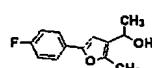
【0415】

参考例14

1-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]エタノール

【0416】

【化103】



【0417】

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フルアルデヒド（2. 54 g）のテトラヒドロフラン（40 ml）溶液に1規定メチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液（18. 7 ml）を-78℃で滴下し、反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン-エタノール=5:1～1:1）目的物（0. 28 g）を得た。

ヘキサン／酢酸エチル=3/1）、ヘキサンから結晶化して、目的物（2.43g）を粉末として得た。

融点50-52°C；¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.48 (3H, d), 1.60 (1H, d), 2.35 (3H, s), 4.85 (1H, dq), 6.57 (1H, s), 7.04 (2H, t), 7.57 (2H, dd).

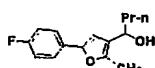
【0418】

参考例14 (1)

1-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]ブタン-1-オール

【0419】

【化104】



【0420】

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フルアルデヒドとプロピルマグネシウムブロミドを用いて、参考例14と同様の操作で処理して目的物を得た。

融点73-74°C；¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.94 (3H, t), 1.26-1.47 (2H, m), 1.59 (1H, d), 1.62-1.72 (1H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 2.34 (3H, s), 4.62 (1H, dt), 6.54 (1H, s), 7.04 (2H, t), 7.57 (2H, dd).

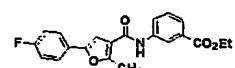
【0421】

参考例15

3-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロイル]アミノ安息香酸エチル

【0422】

【化105】



【0423】

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸(4.47g)とN,N-ジメチルホルムアミド(2滴)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、塩化オキザリル(3.54ml)を室温で滴下し、0.5時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酸クロリドの粗生成物を黄色固体として得た。3-アミノ安息香酸エチル(3.69g)と炭酸水素ナトリウム(3.41g)をテトラヒドロフラン(50ml)中で攪拌し、上で得た固体をテトラヒドロフラン(50ml)に溶解したものを室温で滴下し、そのまま一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物(7.39g)を結晶として得た。

融点171-172°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40(3H, t), 2.70(3H, s), 4.38(2H, q), 6.72(1H, s), 7.10(2H, t), 7.44(1H, t), 7.59-7.66(3H, m), 7.81(1H, td), 8.02-8.06(2H, m).

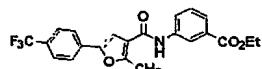
【0424】

参考例15(1)

3-(2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロイル)アミノ)安息香酸エチル

【0425】

【化106】



【0426】

参考例5(1)で得た2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フランカルボン酸より、参考例15に示す方法と同様にして目的物を得た。

融点161-162°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39(3H, t), 2.73(3H, s), 4.38(2H, q), 6.92(1H, s), 7.40-7.48(1H, m), 7.64-7.72(3H, m), 7.77-7.84(3H, m),

8.02-8.07 (2H, m).

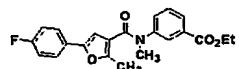
【0427】

参考例16

3- {N- [5- (4-フルオロフェニル) - 2-メチル-3-フロイル] - N-メチルアミノ} 安息香酸エチル

【0428】

【化107】



【0429】

3- {N- [5- (4-フルオロフェニル) - 2-メチル-3-フロイル] アミノ} 安息香酸エチル (1. 07 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (5m1) およびテトラヒドロフラン (5m1) に溶かし、室温で 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (0. 13 g) を加え、そのまま 0. 5 時間攪拌した。混合物にヨウ化メチル (0. 36m1) を室温で加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 ~ 2/1) 、目的物 (1. 18 g, 100%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.39 (3H, t), 2.47 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.38 (2H, q), 5.69 (1H, s), 6.98 (2H, t), 7.26-7.44 (4H, m), 7.89-7.97 (2H, m).

【0430】

参考例16 (1) ~ 参考例16 (3)

3- {N- [5- (4-フルオロフェニル) - 2-メチル-3-フロイル] アミノ} 安息香酸エチルを参考例16 に示す方法と同様にして、対応するハロゲン化アルキルによりアルキル化して、以下に示す化合物を得た。

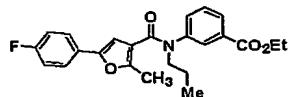
【0431】

参考例16 (1)

3- {N- [5- (4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロイル] -N-プロピルアミノ} 安息香酸エチル

【0432】

【化108】



【0433】

融点119-120°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.55-1.70 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.38 (2H, q), 5.63 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.27-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t), 7.87 (1H, t), 7.95 (1H, td).

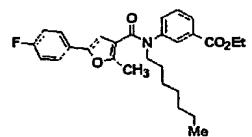
【0434】

参考例16 (2)

3- {N- [5- (4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロイル] -N-ヘプチルアミノ} 安息香酸エチル

【0435】

【化109】



【0436】

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86 (3H, t), 1.22-1.35 (8H, m), 1.39 (3H, t), 1.53-1.66 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.87 (2H, t), 4.38 (2H, q), 5.63 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.27-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t), 7.87 (1H, t), 7.95 (1H, td).

【0437】

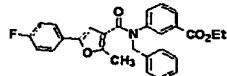
参考例16 (3)

3- {N-ベンジル-N- [5- (4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-

フロイル] アミノ} 安息香酸エチル

【0438】

【化110】



【0439】

油状物； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.36 (3H, t), 2.52 (3H, s), 4.34 (2H, q), 5.11 (2H, s), 5.63 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.10–7.16 (1H, m), 7.23–7.37 (8H, m), 7.81 (1H, t), 7.90 (1H, td).

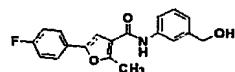
【0440】

参考例 17

5 – (4 – フルオロフェニル) – N – [3 – (ヒドロキシメチル) フェニル] – 2 – メチル – 3 – フルアミド

【0441】

【化111】



【0442】

3 – { [5 – (4 – フルオロフェニル) – 2 – メチル – 3 – フロイル] アミノ } 安息香酸エチル (1. 01 g)、水素化ホウ素ナトリウム (0. 52 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中で攪拌しながら、室温でメタノール (3 ml) を加えた後、この混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、塩化アンモニウム水溶液を加え、そのまま 1 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1 ~ 1 / 2)、ジイソプロピルエーテル–ヘキサンより結晶化して、目的物 (0. 72 g) を結晶として得た。

融点163-164°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-DMSO-d}_6$) δ 2.70 (3H, s), 3.51 (1H, t), 4.68 (2H, d), 7.01-7.14 (4H, m), 7.32 (1H, t), 7.60-7.69 (4H, m), 8.56 (1H, br s).

【0443】

参考例17(1)～参考例17(5)

参考例16、参考例16(1)～参考例16(3)、参考例15(1)で得たエステルを、参考例17に示す方法と同様にして還元して、以下に示す化合物を得た。

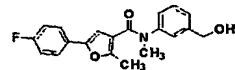
【0444】

参考例17(1)

5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-N,2-ジメチル-3-フルアミド

【0445】

【化112】



【0446】

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.76 (1H, t), 2.49 (3H, s), 3.45 (3H, s), 4.69 (2H, d), 5.64 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.09 (1H, td), 7.21 (1H, s), 7.24-7.38 (4H, m).

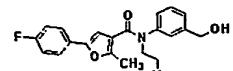
【0447】

参考例17(2)

5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-メチル-N-プロピル-3-フルアミド

【0448】

【化113】



【0449】

融点116-117°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93 (3H, t), 1.56-1.77 (3H, m), 2.49 (3H, s), 3.82 (2H, t), 4.69 (2H, d), 5.58 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.08 (1H, td), 7.18 (1H, s), 7.26-7.38 (4H, m).

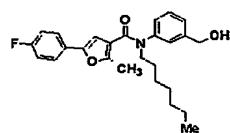
【0450】

参考例17 (3)

5-(4-フルオロフェニル)-N-ヘプチル-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-メチル-3-フルアミド

【0451】

【化114】



【0452】

融点89-91°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86 (3H, t), 1.21-1.33 (10H, m), 1.55-1.70 (3H, m), 2.49 (3H, s), 3.85 (2H, t), 4.69 (2H, d), 5.58 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.07 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.26-7.38 (4H, m).

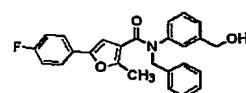
【0453】

参考例17 (4)

N-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-メチル-3-フルアミド

【0454】

【化115】



【0455】

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65 (1H, t), 2.53 (3H, s), 4.61 (2H, d), 5.08

(2H, s), 5.59 (1H, s), 6.92-7.02 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.23-7.34 (9H, m).

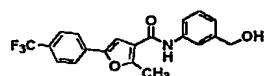
【0456】

参考例17 (5)

N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルアミド

【0457】

【化116】



【0458】

融点173-174°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.72 (3H, s), 4.71 (2H, d), 6.89 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.31-7.39 (1H, m), 7.50 (2H, d), 7.62-7.66 (3H, m), 7.75 (2H, d).

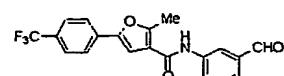
【0459】

参考例18

N-(3-ホルミルフェニル)-2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルアミド

【0460】

【化117】



【0461】

N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルアミド (0.98 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10m1) に二酸化マンガン (3.0 g) を加え、室温で2時間攪拌した。さらに二酸化マンガン (1.0 g) を加え、1時間攪拌した。不溶物をろ

過後、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、目的物（0.76 g）を結晶として得た。

融点183-184°C；¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.75 (3H, s), 6.93 (1H, s), 7.50-7.68 (5H, m), 7.77 (2H, d), 7.98 (1H, d), 8.11 (1H, s), 10.02 (1H, s).

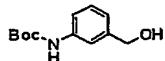
【0462】

参考例19

3-(ヒドロキシメチル)フェニルカルバミン酸tert-ブチル

【0463】

【化118】



【0464】

3-アミノベンジルアルコール（10.9 g）、トリエチルアミン（24.6 mL）、二炭酸ジ-tert-ブチル（21.2 g）をテトラヒドロフラン（100 mL）中で3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン/酢酸エチル=6/1～3/1）、目的物（15.0 g）を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.51 (9H, s), 1.96 (1H, br t), 4.65 (2H, d), 6.55 (1H, br s), 7.01-7.05 (1H, m), 7.18-7.31 (2H, m), 7.43 (1H, s).

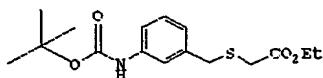
【0465】

参考例20

（{3-[（tert-ブトキシカルボニル）アミノ]ベンジル}チオ）酢酸エチル

【0466】

【化119】



【0467】

3-(ヒドロキシメチル)フェニルカルバミン酸tert-ブチル(4.94g)、トリエチルアミン(4.63ml)の酢酸エチル(50ml)溶液に、氷冷下、メタンスルホン酸クロリド(3.04g)の酢酸エチル(20ml)溶液を滴下し、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を油状物として得た。この油状物をテトラヒドロフラン(30ml)に溶かし、これにチオグリコール酸エチル(2.93g)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(3.71ml)をテトラヒドロフラン(30ml)中で0.5時間攪拌した溶液を、室温にて加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1~6/1)、目的物(6.75g)を固体として得た。

融点75-76°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 1.51 (9H, s), 3.07 (2H, s), 3.79 (2H, s), 4.18 (2H, q), 6.47 (1H, br s), 6.97-7.03 (1H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.36 (1H, s).

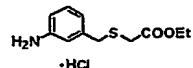
【0468】

参考例21

[(3-アミノベンジル)チオ]酢酸エチル・塩酸塩

【0469】

【化120】



【0470】

(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ベンジル)チオ)酢酸エチル(6.57g)のエタノール(30ml)溶液に、塩化水素の4規定酢酸エチル溶液(30ml)を室温で加え、60°Cで0.5時間攪拌した。混合物の

溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジエチルエーテルより結晶化して、目的物（4. 94 g）を結晶として得た。

融点112-114°C；¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.27 (3H, t), 3.13 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.14 (2H, q), 7.28-7.34 (1H, m), 7.42-7.52 (3H, m).

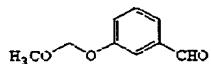
【0471】

参考例22

3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

【0472】

【化121】



【0473】

3-ヒドロキシベンズアルデヒド (13.0 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (4.68 g) を加え、15分間攪拌した。これにクロロメチルメチルエーテル (10.3 g) を氷冷下加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 ~ 9/1)、目的物 (16.4 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.49 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.27-7.31 (1H, m), 7.45 (1H, t), 7.50-7.54 (2H, m), 9.97 (1H, s).

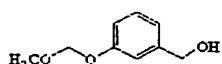
【0474】

参考例23

3-(メトキシメトキシ)ベンジルアルコール

【0475】

【化122】



【0476】

3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド(16.4g)のメタノール(100m1)溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(3.74g)を徐々に加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物(15.7g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.75 (1H, br s), 3.48 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.94-7.06 (3H, m), 7.28 (1H, t).

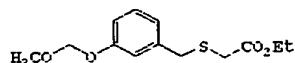
【0477】

参考例24

{ [3-(メトキシメトキシ)ベンジル]チオ}酢酸エチル

【0478】

【化123】



【0479】

3-(メトキシメトキシ)ベンジルアルコール(15.7g)、トリエチルアミン(19.5m1)の酢酸エチル(150m1)溶液に、氷冷下、メタンスルホン酸クロリド(12.8g)の酢酸エチル(50m1)溶液を滴下し、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を油状物として得た。この油状物をテトラヒドロフラン(50m1)に溶かし、これにチオグリコール酸エチル(12.3g)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(15.3m1)をテトラヒドロフラン(30m1)中で0.5時間攪拌した溶液を、室温にて加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通し、溶媒を減圧留去して、目的物(25.3g, 100%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 3.09 (2H, s), 3.48 (3H, s), 3.80 (2H, s)

, 4.19 (2H, q), 5.18 (2H, s), 6.91-7.02 (3H, m), 7.24 (1H, t).

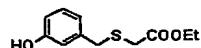
【0480】

参考例25

[(3-ヒドロキシベンジル) チオ] 酢酸エチル

【0481】

【化124】



【0482】

{ [3-(メトキシメトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸エチル (14.5 g) のエタノール (100 ml) 溶液に、濃塩酸 (10 ml) を室温で加え、そのまま1日間攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)、目的物 (12.3 g, 100%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, t), 3.08 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.18 (2H, q), 5.12 (1H, br s), 6.74 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 6.89 (1H, d), 7.19 (1H, t).

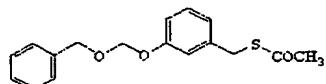
【0483】

参考例26

チオ酢酸S- {3- [(ベンジルオキシ) メトキシ] ベンジル}

【0484】

【化125】



【0485】

3-ヒドロキシベンジルアルコール (23.8 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、氷冷下、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (29.2 g) を加え、0.5時間攪拌した。これにベンジルクロロメチ

ルエーテル (30.0 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を氷冷下加え、室温で一晩攪拌した。反応液を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。

上で得た油状物、トリエチルアミン (32.0 ml) の酢酸エチル (150 ml) 溶液に、氷冷下、メタンスルホン酸クロリド (24.1 g) の酢酸エチル (50 ml) 溶液を滴下し、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を油状物として得た。この油状物をN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶かし、これにチオ酢酸カリウム (26.3 g) を、室温にて加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物 (25.8 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.34 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.71 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.92-7.01 (3H, m), 7.22 (1H, t), 7.33 (5H, s).

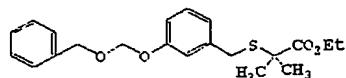
【0486】

参考例27

2-(3-[¹³C-(ベンジルオキシ)メトキシ]ベンジル)チオ-2-メチルプロピオニ酸エチル

【0487】

【化126】



【0488】

チオ酢酸S-¹³C-[(ベンジルオキシ)メトキシ]ベンジル (6.46 g) のメタノール (30 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.85 g) をメタノール (20 ml) および水 (2 ml) に溶解したものを室温で加え、そのまま1

時間攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去して黄色固体を得た。得られた固体をN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)に溶かし、これに2-プロモ-2-メチルプロピオン酸エチル(5.00g)を室温にて加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を水注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物(7.67g)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.27 (3H, t), 1.54 (6H, s), 3.82 (2H, s), 4.13 (2H, q), 4.71 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.94-7.05 (3H, m), 7.21 (1H, t), 7.33 (5H, s).

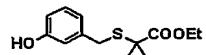
【0489】

参考例28

2-[(3-ヒドロキシベンジル) チオ] -2-メチルプロピオン酸エチル

【0490】

【化127】



【0491】

2-[(3-[(ベンジルオキシ) メトキシ] ベンジル] チオ) -2-メチルプロピオン酸エチル(7.67g)のエタノール(50ml)溶液に、濃塩酸(5ml)を室温で加え、60℃で2時間攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物(3.81g)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.27 (3H, t), 1.53 (6H, s), 3.78 (2H, s), 4.11 (2H, q), 4.96 (1H, s), 6.69 (1H, dd), 6.79 (1H, t), 6.86 (1H, d), 7.14 (1H, t).

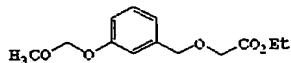
【0492】

参考例29

{ [3-(メトキシメトキシ) ベンジル] オキシ} 酢酸エチル

【0493】

【化128】



【0494】

3-(メトキシメトキシ)ベンジルアルコール (4.53 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (150 ml) 溶液に、氷冷下、60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (1.29 g) を加え、0.5 時間攪拌した。これにプロモ酢酸エチル (6.75 g) を氷冷下加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 ~ 6/1)、目的物 (4.62 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 3.48 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.23 (2H, q), 4.61 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.96-7.05 (3H, m), 7.27 (1H, t).

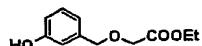
【0495】

参考例30

[(3-ヒドロキシベンジル) オキシ] 酢酸エチル

【0496】

【化129】



【0497】

{ [3-(メトキシメトキシ)ベンジル] オキシ} 酢酸エチル (4.62 g) のエタノール (50 ml) 溶液に、濃塩酸 (3 ml) を室温で加え、室温で一晩攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)、目的物 (2.36 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 4.10 (2H, s), 4.24 (2H, q), 4.59 (2H, s), 5.18 (1H, s), 6.75-6.81 (1H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 7.22 (1H, t).

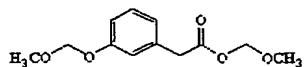
【0498】

参考例31

[3-(メトキシメトキシ)フェニル]酢酸メトキシメチル

【0499】

【化130】



【0500】

(3-ヒドロキシフェニル)酢酸(10.5 g)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液に、氷冷下、N-エチルジイソプロピルアミン(26.3 ml)を加え、0.5時間攪拌した。これにクロロメチルメチルエーテル(13.8 g)を氷冷下加え、60°Cで一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1~3/1)、目的物(14.8 g)を油状物として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.42 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.64 (2H, s), 5.17 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.92~6.98 (3H, m), 7.24 (1H, t).

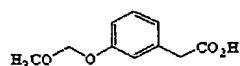
【0501】

参考例32

[3-(メトキシメトキシ)フェニル]酢酸

【0502】

【化131】



【0503】

[3-(メトキシメトキシ)フェニル]酢酸メトキシメチル(14.8 g)、水酸化ナトリウム(4.93 g)、メタノール(50 ml)、水(100 ml)、テトラヒドロフラン(50 ml)の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。

集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル=3/1～1/1）、目的物（11.2 g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.48 (3H, s), 3.63 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.91-6.99 (3H, m), 7.26 (1H, t).

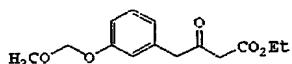
【0504】

参考例33

4-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-3-オキソブタン酸エチル

【0505】

【化132】



【0506】

[3-(メトキシメトキシ)フェニル]酢酸（11.2 g）のテトラヒドロフラン（150 ml）溶液に1, 1'-カルボニルジイミダゾール（10.2 g）を室温で加え、そのまま3時間攪拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノカリウム塩（10.7 g）および塩化マグネシウム（3.00 g）を室温で加え、60°Cで一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン／酢酸エチル=6/1～3/1）、目的物（10.7 g）を液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 3.45 (2H, s), 3.47 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.17 (2H, q), 5.16 (2H, s), 6.83-6.98 (3H, m), 7.25 (1H, t).

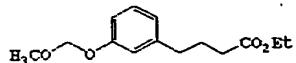
【0507】

参考例34

4-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]ブタン酸エチル

【0508】

【化133】



【0509】

4-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-3-オキソブタン酸エチル (6.28 g) のエタノール (40 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (0.89 g) を徐々に加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、3-ヒドロキシ-4-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]ブタン酸エチルを油状物として得た。

上で得た油状物とトリエチルアミン (4.93 ml) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に、氷冷下、メタンスルホン酸クロリド (3.24 g) の酢酸エチル (30 ml) 溶液を滴下し、そのまま 0.5 時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を油状物として得た。この油状物をテトラヒドロフラン (60 ml) に溶かし、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (3.95 g) を室温にて加え、そのまま 1 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1)、粗 4-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ブテン酸エチルを油状物として得た。

上で得た油状物のトルエン (30 ml) - エタノール (5 ml) 溶液をクロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) (0.65 g) を触媒として、室温、常圧で一晩水素添加した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1)、目的物 (3.67 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, t), 1.87-2.03 (2H, m), 2.32 (2H, t), 2.63 (2H, t), 3.48 (3H, s), 4.13 (2H, q), 5.17 (2H, s), 6.81-6.91 (3H, m), 7.20 (1H, dd).

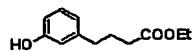
【0510】

参考例35

4-(3-ヒドロキシフェニル)ブタン酸エチル

【0511】

【化134】



【0512】

4-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]ブタン酸エチル (3.67 g) のエタノール (50 ml) 溶液に、濃塩酸 (3 ml) を室温で加え、室温で一晩攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)、目的物 (2.7 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, t), 1.89-1.99 (2H, m), 2.32 (2H, t), 2.60 (2H, t), 4.12 (2H, q), 4.97 (1H, s), 6.65-6.68 (2H, m), 6.74 (1H, d), 7.14 (1H, dd).

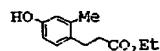
【0513】

参考例36

3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロピオン酸エチル

【0514】

【化135】



【0515】

水素化ナトリウム (1.33 g) のテトラヒドロフラン懸濁液 (100 ml) にジエチルホスホノ酢酸エチル (4.16 ml) を氷冷下で滴下し、30分攪拌した。この反応液に2-メチル4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (5.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (25 ml) を滴下し、0°Cで2時間、室温で1時間攪拌した。1規定塩酸を加え、酢酸エチルで希釈後、有機層を分離し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ

過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）に通し、得られた化合物をエタノール（60ml）に溶解させ、10%パラジウム-炭素（2g）を窒素気流下で加えた後、水素置換し、室温で5時間攪拌した。不溶物をろ過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製し、目的物（4.43g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.24 (3H, t), 2.25 (3H, s), 2.50-2.56 (2H, m), 2.85 (2H, dd), 4.13 (2H, q), 5.21 (1H, d), 6.57 (1H, dd), 6.62 (1H, d), 6.97 (1H, d).

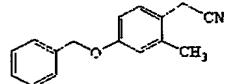
【0516】

参考例37

[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]アセトニトリル

【0517】

【化136】



【0518】

カリウムtert-ブトキシド（4.94g）のジメトキシエタン懸濁液（100ml）を-78°Cに冷却し、トルエンスルホニルメチルイソシアニド（4.73g）を加え、5分間攪拌した。次いで、2-メチル4-ベンジルオキシベンズアルデヒド（4.99g）のジメトキシエタン溶液（50ml）を加え、-78°Cで1時間、室温で1時間攪拌した。メタノールを加え、1時間加熱還流した。放冷後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に流しこみ水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10：1から3：1）で精製し、目的物（3.04g）を結晶として得た。

融点51-52°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.30 (3H, s), 3.58 (2H, s), 5.04 (2H, s),

6.77-6.79 (1H, m), 6.83 (1H, s), 7.22 (1H, d), 7.31-7.43 (5H, m).

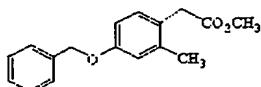
【0519】

参考例38

[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル] 酢酸メチル

【0520】

【化137】



【0521】

[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル] アセトニトリル (2. 97 g) のテトラヒドロフラン (30m1) - エタノール (30m1) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム (30m1) を加え、終夜、加熱還流した。6 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で有機層を洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (50m1) に溶解させ、炭酸カリウム (3. 46 g)、ヨードメタン (1. 8m1) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、目的物 (1. 13 g) を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.27 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.67 (3H, s), 5.03 (2H, s), 6.74-6.83 (2H, m), 7.10 (1H, d), 7.30-7.45 (5H, m).

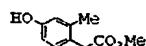
【0522】

参考例39

(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) 酢酸メチル

【0523】

【化138】



【0524】

[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル] 酢酸メチル (1. 13 g) のメタノール溶液 (20 ml) に 10% パラジウム-炭素 (0. 6 g) を窒素気流下で加えた後、水素置換し、室温で 2 日間攪拌した。不溶物をろ過し、溶媒を減圧留去して、目的物 (0. 71 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.24 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.61-6.62 (2H, m), 7.02 (1H, d).

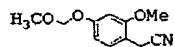
【0525】

参考例 4 0

[2-メトキシ-4-(メトキシメトキシ) フェニル] アセトニトリル

【0526】

【化139】



【0527】

カリウム *t* *e* *r* *t*-ブトキシド (4. 69 g) のジメトキシエタン懸濁液 (30 ml) を -78°C に冷却し、トルエンスルホニルメチルイソシアニド (4. 49 g) を加え、5 分間攪拌した。次いで、2-メトキシ-4-(メトキシメトキシ) ベンズアルデヒド (4. 10 g) のジメトキシエタン溶液 (30 ml) を加え、 -78°C で 1 時間、室温で 1 時間攪拌した。メタノールを加え、1 時間加熱還流した。放冷後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に流しこみ水層を酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:1 から 2:1) で精製し、目的物 (2. 13 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.48 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.84 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.58-6.66 (2H, m), 7.22 (1H, d).

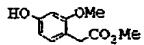
【0528】

参考例 4 1

(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル) 酢酸メチル

【0529】

【化140】



【0530】

[2-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]アセトニトリル (2.13 g) のエタノール溶液 (10 ml) に 8 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加え、終夜、加熱還流した。反応終了後、6 規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (2.14 g)、ヨードメタン (1.75 g) を加え、室温で 3 日間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をメタノール (10 ml) に溶解させ、濃塩酸を 1 ml 加え、終夜加熱還流した。減圧濃縮し、トルエンで共沸して、水分を除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 から 2 : 1) で精製し、目的物 (1.32 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.55 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.95 (1H, br s), 6.24-6.32 (2H, m), 6.94 (1H, d).

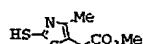
【0531】

参考例 4 2

(4-メチル-2-メルカプト-1, 3-チアゾール-5-イル) 酢酸メチル

【0532】

【化141】



【0533】

(4-メチル-2-メルカプト-1, 3-チアゾール-5-イル) 酢酸 (10

g) のメタノール溶液 (200ml) に濃硫酸 (0.5ml) を加え、終夜、加熱還流した。メタノールを減圧留去した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (7.18g) を結晶として得た。

融点139-140°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.18 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.74 (3H, s), 12.15 (1H, br s).

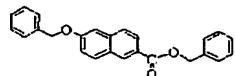
【0534】

参考例4 3

6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトエ酸ベンジル

【0535】

【化142】



【0536】

6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸 (17.9g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (200ml) に炭酸カリウム (32.9g)、臭化ベンジル (22.6ml) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (26.1g) を結晶として得た。融点97-98°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 5.18 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.21-7.27 (2H, m), 7.31-7.49 (10H, m), 7.72 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 8.54 (1H, s).

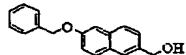
【0537】

参考例4 4

[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフチル] メタノール

【0538】

【化143】



【0539】

水素化リチウムアルミニウム (2. 32 g) のテトラヒドロフラン懸濁液 (100 ml) に氷冷下で 6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトエ酸ベンジル (1.5 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) を滴下し、0 °Cで1時間攪拌した。水 (2. 4 ml)、15%水酸化ナトリウム (2. 4 ml)、水 (7. 2 ml) を加えて反応を終了させ、室温で30分間攪拌した。不溶物をろ過し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (1.0. 1 g) を結晶として得た。

融点141-142°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 4.79 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.21-25 (2H, m), 7.33-7.51 (6H, m), 7.69-7.75 (3H, m).

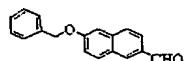
【0540】

参考例45

6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトアルデヒド

【0541】

【化144】



【0542】

[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフチル] メタノール (5 g) のテトラヒドロフラン溶液 (60 ml) に二酸化マンガン (1.5 g) を加え、室温で終夜攪拌した。不溶物をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (4. 08 g) を結晶として得た。

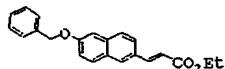
融点107-108°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 5.21 (2H, s), 7.24-7.50 (7H, m), 7.78 (1H, d), 7.88-7.92 (2H, m), 8.24 (1H, s), 10.08 (1H, s).

【0543】

参考例46

(E) -3-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフチル] アクリル酸エチル
【0544】

【化145】



【0545】

水素化ナトリウム (0.46 g) のテトラヒドロフラン懸濁液 (20 ml) にジエチルホスホノ酢酸エチル (4.16 ml) を氷冷下で滴下し、30分攪拌した。この反応液に 6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトアルデヒド (2.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (15 ml) を滴下し、0°Cで2時間攪拌した。1規定塩酸を加え、酢酸エチルで希釈後、有機層を分離し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (2.09 g) を結晶として得た。

融点110-112°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.35 (3H, t), 4.28 (2H, q), 5.19 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 7.34-7.50 (5H, m), 7.60-7.85 (5H, m).

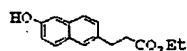
【0546】

参考例47

3-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル) プロピオン酸エチル

【0547】

【化146】



【0548】

(E) -3-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフチル] アクリル酸エチル (1.67 g) をエタノール (15 ml) に溶解させ、10%パラジウム-炭素 (

0. 5 g) を窒素気流下で加えた後、水素置換し、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル= 5 : 1 から 2 : 1）で精製し、目的物（0. 86 g）を結晶として得た。

融点90-91°C；¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.32 (3H, t), 2.70 (2H, t), 3.07 (2H, t), 4.14 (2H, q), 5.54 (1H, s), 7.03-7.08 (2H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.55-7.65 (3H, m).

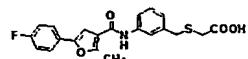
【0549】

実施例 1

[(3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フロイル] アミノ} ベンジル) チオ] 酢酸

【0550】

【化147】



【0551】

5- (4-フルオロフェニル) -N- [3- (ヒドロキシメチル) フェニル] -2-メチル-3-フランカルボキサミド（0. 26 g）、トリエチルアミン（0. 33 m l）のテトラヒドロフラン（10 m l）溶液に、室温でメタンスルホン酸クロリド（68 μl）を滴下し、そのまま0. 5時間攪拌した。得られた混合物にチオグリコール酸エチル（0. 10 m l）を、室温にて加え、そのまま一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル= 9/1 ~ 3/1）、固体を得た。得られた固体をメタノール（3 m l）とテトラヒドロフラン（5 m l）に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液（1. 6 m l）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をヘキサンより結晶化して、目的物（0. 11 g）を粉末として得た。

融点198-199°C；¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 2.70 (3H, s), 3.11 (2H, s), 3.85

(2H, s), 7.06-7.14 (4H, m), 7.29 (1H, t), 7.61-7.70 (4H, m), 8.88 (1H, s).

【0552】

実施例1 (1) ~ 実施例1 (5)

参考例17 (1) ~ 参考例17 (5) で得た化合物より、実施例1に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

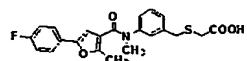
【0553】

実施例1 (1)

[(3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フロイル] (メチル) アミノ} ベンジル) チオ] 酢酸

【0554】

【化148】



【0555】

融点155-156°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.49 (3H, s), 2.81 (2H, s), 3.45 (3H, s), 3.78 (2H, s), 5.68 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.12-7.15 (2H, m), 7.22-7.39 (4H, m).

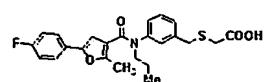
【0556】

実施例1 (2)

[(3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フロイル] (プロピル) アミノ} ベンジル) チオ] 酢酸

【0557】

【化149】



【0558】

融点140-141°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (3H, t), 1.55-1.74 (2H, m), 2.49 (

3H, s), 2.78 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.83 (2H, t), 5.63 (1H, s), 6.96 (2H, t), 7.10–7.25 (2H, m), 7.23–7.39 (4H, m).

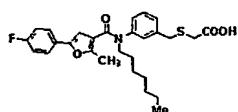
【0559】

実施例 1 (3)

[(3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フロイル] (ヘプチル) アミノ{ ベンジル) チオ] 酢酸

[0 5 6 0]

【化150】



[0 5 6 1]

融点94–96°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86 (3H, t), 1.25–1.34 (10H, m), 1.56–1.65 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.78 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.84 (2H, t), 5.62 (1H, s), 6.96 (2H, t), 7.08–7.13 (2H, m), 7.23–7.36 (4H, m).

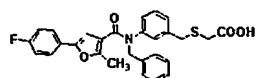
[0 5 6 2]

実施例 1 (4)

[(3- {ベンジル [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フロイル] アミノ} ベンジル) チオ] 酢酸

[0563]

〔化151〕



[0564]

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2.53 (3H, s), 2.69 (2H, s), 3.69 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.63 (1H, s), 6.91-7.03 (4H, m), 7.17-7.31 (9H, m).

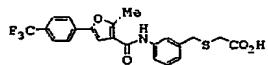
[0565]

实施例 1 (5)

{ [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロイ
ル} アミノ) ベンジル] チオ} 酢酸

【0566】

【化152】



【0567】

融点188-189°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.72 (3H, s), 3.10 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.08-7.18 (2H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.59-7.70 (3H, m), 7.77 (2H, d), 8.42 (1H, s).

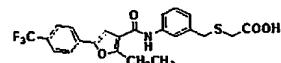
【0568】

実施例2

{ [3- ({2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロイ
ル} アミノ) ベンジル] チオ} 酢酸

【0569】

【化153】



【0570】

[(3-アミノベンジル) チオ] 酢酸エチル・塩酸塩 (0. 41 g) を水に溶
かし、炭酸カリウムで塩基性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機
層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、 [(3-アミノベンジ
ル) チオ] 酢酸エチルを油状物として得た。

2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フランカルボン酸
(0. 45 g) と N, N-ジメチルホルムアミド (1滴) のテトラヒドロフラン
(10 ml) 溶液に、塩化オキザリル (0. 28 ml) を室温で滴下し、0. 5
時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酸クロリドの粗生成物を固体として
得た。上で得た [(3-アミノベンジル) チオ] 酢酸エチルと炭酸水素ナトリウ
ム (0. 27 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) 中で攪拌し、上で得た酸ク

ロリドをテトラヒドロフラン（10ml）に溶解したものを室温で滴下し、そのまま一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。得られた油状物をメタノール（5ml）とテトラヒドロフラン（5ml）に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液（3ml）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物（0.62g）を結晶として得た。

【0571】

融点199-200°C；¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) δ 1.36 (3H, t), 3.10 (2H, s), 3.16 (2H, q), 3.85 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.58 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.77 (2H, d), 8.33 (1H, s).

【0572】

実施例2 (1) ~ 実施例2 (5)

[(3-アミノベンジル) チオ] 酢酸エチル・塩酸塩を、対応するカルボン酸（参考例で合成あるいは市販）と、実施例2に示す方法により縮合、加水分解して、以下に示す化合物を得た。

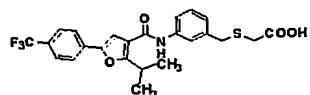
【0573】

実施例2 (1)

{ [3- ({2-イソプロピル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロイル} アミノ) ベンジル] チオ} 酢酸

【0574】

【化154】



【0575】

融点173-174°C；¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) δ 1.38 (6H, d), 3.10 (2H, s), 3.8

5 (2H, s), 3.89-3.98 (1H, m), 7.10 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.58 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.76 (2H, d), 8.26 (1H, s).

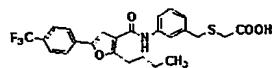
【0576】

実施例2 (2)

{ [3- ({2-ブチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロイ
ル} アミノ) ベンジル] チオ} 酢酸

【0577】

【化155】



【0578】

融点195-196°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d_6$) δ 0.96 (3H, t), 1.38-1.50 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 3.10 (2H, s), 3.14 (2H, t), 3.85 (2H, s), 7.09-7.17 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.56 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.76 (2H, d), 8.31 (1H, s).

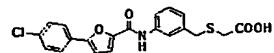
【0579】

実施例2 (3)

[(3- { [5- (4-クロロフェニル) -2-フロイル] アミノ} ベンジル] チオ
] 酢酸

【0580】

【化156】



【0581】

融点173-174°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d_6$) δ 3.11 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.79 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.29-7.34 (2H, m), 7.42 (2H, d), 7.61 (1H, t), 7.73-7.78 (3H, m), 8.65 (1H, s).

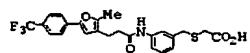
【0582】

実施例2 (4)

({3- [(3- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- フリル} プロピオニル) アミノ] ベンジル} チオ) 酢酸

【0583】

【化157】



【0584】

¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.33 (3H, s), 2.59 (2H, t), 2.80 (2H, t), 3.07 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.46 (1H, s), 7.56 (3H, m), 7.67 (2H, d), 8.57 (1H, br s).

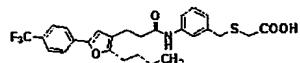
【0585】

実施例2 (5)

({3- [(3- {2-ブチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フ リル} プロピオニル) アミノ] ベンジル} チオ) 酢酸

【0586】

【化158】



【0587】

融点137-138°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) δ 0.93 (3H, t), 1.32-1.42 (2H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 2.59 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.81 (2H, t), 3.07 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.04 (2H, d), 7.24 (1H, t), 7.44 (1H, s), 7.56 (3H, d), 7.66 (2H, d), 8.39 (1H, s).

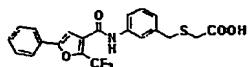
【0588】

実施例3

[(3- { [5-フェニル-2- (トリフルオロメチル) -3-フロイル] アミノ} ベンジル} チオ] 酢酸

【0589】

【化159】



【0590】

[(3-アミノベンジル) チオ] 酢酸エチル・塩酸塩 (0. 21 g) 、 5-フェニル-2- (トリフルオロメチル) -3-フランカルボン酸 (0. 21 g) およびトリアミルアミン (0. 28 ml) をテトラヒドロフラン (10 ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 中で攪拌しながら、シアノりん酸ジエチル (0. 14 ml) を室温で滴下し、そのまま一晩攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 1/1) 、油状物を得た。得られた油状物をメタノール (3 ml) とテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物 (6.0 mg) を粉末として得た。

融点 178-182°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-DMSO-d}_6$) δ 3.10 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.12 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.30 (1H, t), 7.39-7.51 (3H, m), 7.67-7.77 (4H, m), 9.50 (1H, s).

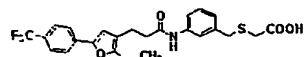
【0591】

実施例 4

({3- [(3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロパノイル) アミノ] ベンジル} チオ) 酢酸

【0592】

【化160】



【0593】

[(3-アミノベンジル) チオ] 酢酸エチル・塩酸塩 (0. 20 g) 、 3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロピオン酸 (0. 24 g) 、 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0. 14 g) およびトリエチルアミン (0. 16 ml) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 中で攪拌しながら、 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0. 18 g) を室温で加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をメタノール (3 ml) とテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かし、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml, 2 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物 (0. 12 g) を粉末として得た。

融点 139-141°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-DMSO-d}_6$) δ 1.26 (3H, t), 2.58 (2H, t), 2.70 (2H, q), 2.82 (2H, t), 3.07 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.26 (1H, t), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.90 (1H, s).

【0594】

実施例 4 (1) 、実施例 4 (2)

[(3-アミノベンジル) チオ] 酢酸エチル・塩酸塩を、対応するカルボン酸 (参考例で合成) と、実施例 4 に示す方法により縮合、加水分解して、以下に示す化合物を得た。

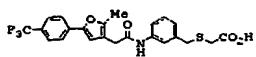
【0595】

実施例 4 (1)

({3- [({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} アセチル) アミノ] ベンジル} チオ) 酢酸

〔0596〕

【化 1 6 1】



[0597]

融点173–174°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 3.07 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.06 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.45 (1H, s), 7.54–7.61 (3H, m), 7.71 (2H, d), 8.50 (1H, s).

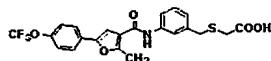
[0598]

实施例 4 (2)

{ [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -3-フロ
イル{ アミノ) ベンジル] チオ] 酢酸

[0599]

【化162】



[0 6 0 0]

融点200–202°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-DMSO-d}_6$) δ 2.71 (3H, s), 3.10 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.97–7.10 (1H, m), 7.19–7.31 (4H, m), 7.64–7.72 (4H, m), 8.94 (1H, s).

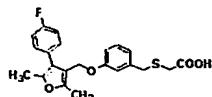
【0601】

实施例 5

[(3- { [4- (4-フルオロフェニル) -2, 5-ジメチル-3-フリル] メトキシ] ベンジル) チオ] 酢酸

〔0602〕

【化163】



【0603】

[4-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-3-フリル]メタノール (0.29g)、[(3-ヒドロキシベンジル)チオ]酢酸エチル (0.32g) およびトリプチルホスフィン (0.39ml) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液 (0.68g) を室温で加えた後、一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し (ヘキサン/酢酸エチル=20/1~6/1)、油状物を得た。得られた油状物をメタノール (3ml) とテトラヒドロフラン (3ml) に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.3ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル)、目的物 (6.6mg) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.12 (2H, s), 3.81 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.79-6.95 (3H, m), 7.03 (2H, t), 7.23 (1H, t), 7.30 (2H, dd).

【0604】

実施例5 (1) ~ 実施例5 (12)

対応するフランアルカノール (参考例で合成) を、対応するフェノール (参考例で合成または既知化合物) と、実施例5に示す方法により縮合後、加水分解して、以下に示す化合物を得た。

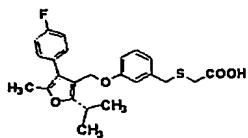
【0605】

実施例5 (1)

[(3-[(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-メチル-3-フリル]メトキシ)ベンジル]チオ]酢酸

【0606】

【化164】



【0607】

油状物； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (6H, d), 2.29 (3H, s), 3.04-3.18 (1H, m), 3.12 (2H, s), 3.81 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.79-6.94 (3H, m), 7.03 (2H, t), 7.22 (1H, t), 7.31 (2H, dd).

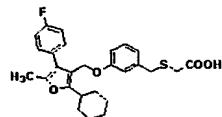
【0608】

実施例5 (2)

[(3- { [2-シクロヘキシル-4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-3-フリル] メトキシ} ベンジル) チオ] 酢酸

【0609】

【化165】



【0610】

油状物； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.45 (2H, m), 1.55-1.85 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.65-2.80 (1H, m), 3.13 (2H, s), 3.81 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.80-6.95 (3H, m), 7.02 (2H, t), 7.23 (1H, t), 7.31 (2H, dd).

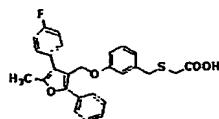
【0611】

実施例5 (3)

[(3- { [4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニル-3-フリル] メトキシ} ベンジル) チオ] 酢酸

【0612】

【化166】



[0613]

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.41 (3H, s), 3.14 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.86–6.98 (3H, m), 7.06 (2H, t), 7.22–7.44 (6H, m), 7.66–7.70 (2H, m).

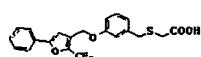
[0 6 1 4]

実施例 5 (4)

[(3- { [5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-3-フリル] メトキシ} ベンジル) チオ] 酢酸

[0 6 1 5]

〔化167〕



[0616]

融点84–85°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.11 (2H, s), 3.84 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.87–6.99 (3H, m), 7.27 (1H, t), 7.34–7.46 (3H, m), 7.67–7.73 (2H, m).

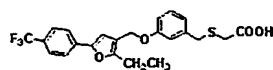
[0617]

実施例 5 (5)

{ [3- ({2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル
メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸

[0 6 1 8]

【化 168】



[0619]

融点93-94°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (3H, t), 2.77 (2H, q), 3.12 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.88 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.86-6.97 (3H, m), 7.25 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

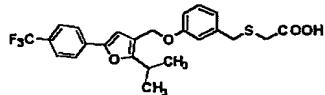
【0620】

実施例5 (6)

{ [3- ({2-イソプロピル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸

【0621】

【化169】



【0622】

融点84-85°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34 (6H, d), 3.12 (2H, s), 3.12-3.21 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 6.93-6.97 (2H, m), 7.25 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

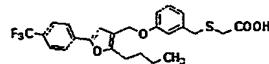
【0623】

実施例5 (7)

{ [3- ({2-ブチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸

【0624】

【化170】



【0625】

融点77-78°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (3H, t), 1.34-1.46 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.73 (2H, t), 3.12 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.87-6.97 (3H, m), 7.26 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

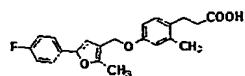
【0626】

実施例5 (8)

3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ} -
2-メチルフェニル プロピオン酸

【0627】

【化171】



【0628】

融点123-125°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.91 (2H, t), 4.82 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.74-6.80 (2H, m), 7.04 (2H, t), 7.07 (1H, d), 7.57 (2H, dd).

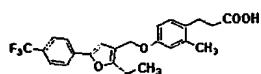
【0629】

実施例5 (9)

3- [4- ({2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル
} メトキシ) -2-メチルフェニル] プロピオン酸

【0630】

【化172】



【0631】

融点95-97°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t), 2.31 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.76 (2H, q), 2.91 (2H, t), 4.84 (2H, s), 6.74-6.79 (3H, m), 7.08 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

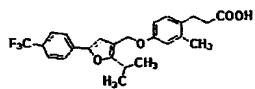
【0632】

実施例5 (10)

3- [4- ({2-イソプロピル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-
フリル} メトキシ) -2-メチルフェニル] プロピオン酸

【0633】

【化173】



【0634】

融点108-109°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (6H, d), 2.31 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.91 (2H, t), 3.10-3.20 (1H, m), 4.85 (2H, s), 6.74-6.79 (3H, m), 7.08 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

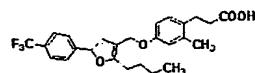
【0635】

実施例5 (11)

3- [4- ({2-ブチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) -2-メチルフェニル] プロピオニ酸

【0636】

【化174】



【0637】

融点118-119°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (3H, t), 1.36-1.45 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.91 (2H, t), 4.83 (2H, s), 6.74-6.79 (3H, m), 7.08 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

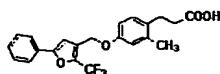
【0638】

実施例5 (12)

3- (2-メチル-4- { [5-フェニル-2- (トリフルオロメチル) -3-フリル] メトキシ} フェニル) プロピオニ酸

【0639】

【化175】



【0640】

融点151-152°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 2.61 (2H, t), 2.90 (2H, t), 5.05 (2H, s), 6.73-6.82 (3H, m), 7.08 (1H, d), 7.31-7.44 (3H, m), 7.68-7.71 (2H, m).

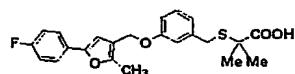
【0641】

実施例6

2-[(3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ} ベンジル) チオ] -2-メチルプロピオン酸

【0642】

【化176】



【0643】

[5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メタノール (1. 05 g) 、2-[(3-ヒドロキシベンジル) チオ] -2-メチルプロピオン酸エチル (1. 29 g) およびトリブチルホスフィン (2. 05 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に 1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (2. 56 g) を室温で加えた後、一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、ジイソプロピルエーテルを加え、沈殿を濾別し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。濾液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し (ヘキサン/酢酸エチル=30/1~9/1) 、油状物を得た。得られた油状物をメタノール (30 ml) とテトラヒドロフラン (30 ml) に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽

出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物（1.49 g）を結晶として得た。

融点134-135°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.84 (1H, dd), 6.91-6.96 (2H, m), 7.04 (2H, t), 7.21 (1H, t), 7.58 (2H, dd).

【0644】

実施例6（1）～実施例6（34）

対応するフランアルカノール（参考例で合成）を、対応するフェノールまたはメルカプタン（参考例で合成または既知化合物）と、実施例6に示す方法により縮合後、加水分解して、以下に示す化合物を得た。

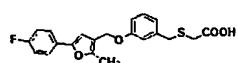
【0645】

実施例6（1）

[(3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ ベンジル) チオ] 酢酸

【0646】

【化177】



【0647】

融点120-122°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 3.12 (2H, s), 3.84 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.86-6.97 (3H, m), 7.05 (2H, t), 7.26 (1H, t), 7.59 (2H, dd).

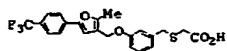
【0648】

実施例6（2）

{ [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸

【0649】

【化178】



【0650】

アモルファス; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.41 (3H, s), 3.11 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.86–6.89 (1H, m), 6.93–6.97 (2H, m), 7.22–7.27 (1H, m), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d).

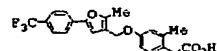
【0651】

実施例6 (3)

[2-メチル-4- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) フェニル] 酢酸

【0652】

【化179】



【0653】

融点147–149°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.76–6.82 (3H, m), 7.12 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

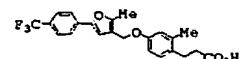
【0654】

実施例6 (4)

3- [2-メチル-4- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸

【0655】

【化180】



【0656】

融点140–141°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.31 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.61 (2H, t)

, 2.90 (2H, t), 4.83 (2H, s), 6.73-6.79 (3H, m), 7.08 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d).

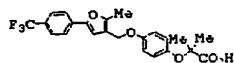
【0657】

実施例6 (5)

2-メチル-2-[4-(2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル)メトキシ]フェノキシ]プロピオン酸

【0658】

【化181】



【0659】

融点134-135°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.54 (6H, s), 2.39 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.86-6.95 (4H, m), 7.59 (2H, d) 7.70 (2H, d).

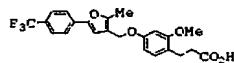
【0660】

実施例6 (6)

3-[2-メトキシ-4-(2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸

【0661】

【化182】



【0662】

融点159-160°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.40 (3H, s), 2.63 (2H, t), 2.88 (2H, t), 3.78 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.46-6.49 (2H, m), 6.77 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

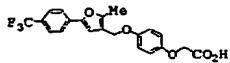
【0663】

実施例6 (7)

[4-(2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル)メトキシ]フェノキシ]酢酸

【0664】

【化183】



【0665】

融点168-169°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.38 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.77 (1H, s) 6.88 (4H, s), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

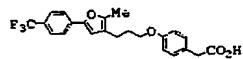
【0666】

実施例6 (8)

[4 - (3 - {2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル
} プロポキシ) フェニル] 酢酸

【0667】

【化184】



【0668】

融点113-114°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.98-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.57 (2H, t), 3.59 (2H, s), 3.94 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.86 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.57 (2H, t), 7.67 (2H, d).

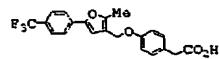
【0669】

実施例6 (9)

(4 - ((2 - メチル - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - フリル)
メトキシ) フェニル) 酢酸

【0670】

【化185】



【0671】

融点147-149°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.39 (3H, s), 3.60 (2H, s), 4.85 (2H, s)

, 6.77 (1H, s), 6.92 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

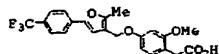
【0672】

実施例 6 (10)

[2-メトキシ-4- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 3-フリル} メトキシ) フェニル] 酢酸

【0673】

【化186】



【0674】

融点168-169°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.41 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.53-6.55 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.11 (1H, d), 7.60 (2H, d), 7.71 (2H, d).

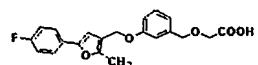
【0675】

実施例 6 (11)

[(3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ} ベンジル) オキシ] 酢酸

【0676】

【化187】



【0677】

融点109-110°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.92-6.98 (3H, m), 7.04 (2H, t), 7.30 (1H, t), 7.58 (2H, dd).

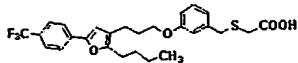
【0678】

実施例 6 (12)

{ [3- (3- {2-ブチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロポキシ) ベンジル] チオ} 酢酸

【0679】

【化188】



【0680】

融点106-107°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t), 1.27-1.39 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.61 (2H, t), 3.11 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.96 (2H, t), 6.60 (1H, s), 6.79-6.82 (1H, m), 6.89-6.91 (2H, m), 7.22 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

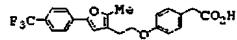
【0681】

実施例6 (13)

[4 - (2 - {2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル
エトキシ} フェニル] 酢酸

【0682】

【化189】



【0683】

融点115-116°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.34 (3H, s), 2.84 (2H, t), 3.58 (2H, s), 4.08 (2H, t), 6.66 (1H, s), 6.86 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.68 (2H, d).

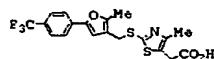
【0684】

実施例6 (14)

{4 - メチル - 2 - [({2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル} メチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル} 酢酸

【0685】

【化190】



【0686】

融点175-176°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.32 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.15 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

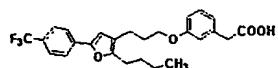
[0687]

実施例 6 (15)

[3-(3-(2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル|プロポキシ)フェニル]酢酸

[0 6 8 8]

【化191】



[0 6 8 9]

融点80–82°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t), 1.26–1.39 (2H, m), 1.56–1.66 (2H, m), 1.97–2.06 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.60 (2H, t), 3.61 (2H, s), 3.95 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.79–6.87 (3H, m), 7.23 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

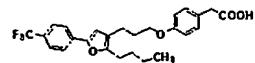
〔0690〕

実施例 6 (16)

[4-(3-{2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル|プロポキシ)フェニル]酢酸

[0691]

【化192】



[0692]

融点96–97°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t), 1.27–1.39 (2H, m), 1.56–1.66 (2H, m), 1.97–2.06 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.60 (2H, t), 3.59 (2H, s), 3.94 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.85 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.

66 (2H, d).

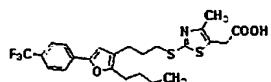
【0693】

実施例6 (17)

{2- [(3- {2-ブチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロピル) チオ] -4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル} 酢酸

【0694】

【化193】



【0695】

融点93-94°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93 (3H, t), 1.31-1.43 (2H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.62 (2H, t), 3.14 (2H, t), 3.73 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

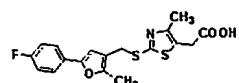
【0696】

実施例6 (18)

{2- ({ [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メチル} チオ) -4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル} 酢酸

【0697】

【化194】



【0698】

融点202-205°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3-\text{DMSO-d}_6$) δ 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.15 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.03 (2H, t), 7.55 (2H, dd).

【0699】

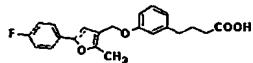
実施例6 (19)

4- (3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ} フ

エニル) ブタン酸

【0700】

【化195】



【0701】

融点98-99°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.89-2.04 (2H, m), 2.38 (2H, t), 2.66 (2H, t), 4.84 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.79-6.84 (3H, m), 7.05 (2H, t), 7.22 (1H, t), 7.59 (2H, dd).

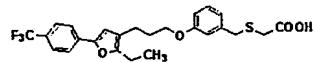
【0702】

実施例6 (20)

{ [3- (3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロポキシ) ベンジル] チオ} 酢酸

【0703】

【化196】



【0704】

融点106-107°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.98-2.07 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.64 (2H, q), 3.11 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.96 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.78-6.81 (1H, m), 6.89 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

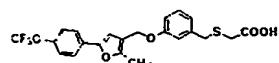
【0705】

実施例6 (21)

{ [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸

【0706】

【化197】



【0707】

融点84–85°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 3.11 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.86–6.97 (3H, m), 7.19 (2H, d), 7.25 (1H, t), 7.62 (2H, d).

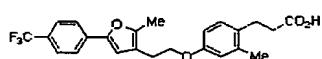
[0708]

実施例 6 (2 2)

3-[2-メチル-4-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エトキシ)フェニル]プロピオン酸

[0709]

【化198】



[0 7 1 0]

融点118–120°C；¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.28 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.59 (2H, t), 2.81–2.90 (4H, m), 4.06 (2H, t), 6.61–6.71 (3H, m), 7.04 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

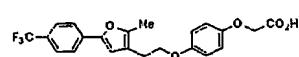
[0 7 1 1]

实施例 6 (2 3)

[4-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリルエトキシ)フェノキシ]酢酸

[0712]

[化199]



[0713]

融点132–133°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.34 (3H, s), 2.83 (2H, d), 4.05 (2H, d), 4.62 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.81–6.85 (4H, m), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

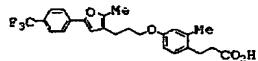
【0714】

実施例6 (24)

3-[2-メチル-4-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]プロピオン酸

【0715】

【化200】



【0716】

融点125-126°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.28 (3H, m), 2.53-2.63 (4H, m), 2.88 (2H, t), 3.92 (2H, d), 6.59 (1H, s), 6.48-6.71 (2H, m), 7.02 (1H, d), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

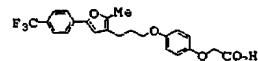
【0717】

実施例6 (25)

[4-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェノキシ]酢酸

【0718】

【化201】



【0719】

融点134-135°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.98-2.04 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.56 (2H, t), 3.90 (2H, t), 4.62 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.81-6.88 (4H, m), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

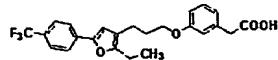
【0720】

実施例6 (26)

[3-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]酢酸

【0721】

【化202】



【0722】

融点113-114°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.97-2.06 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.64 (2H, q), 3.61 (2H, s), 3.96 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.79-6.86 (3H, m), 7.23 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

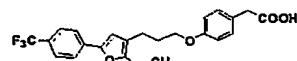
【0723】

実施例6 (27)

[4-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル|プロポキシ)フェニル]酢酸

【0724】

【化203】



【0725】

融点121-122°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.97-2.06 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.64 (2H, q), 3.59 (2H, s), 3.95 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.85 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

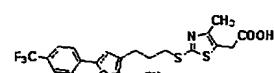
【0726】

実施例6 (28)

{2-[(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル|プロピル)チオ]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル}酢酸

【0727】

【化204】



【0728】

融点99-100°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t), 1.94-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.66 (2H, q), 3.14 (2H, t), 3.73 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

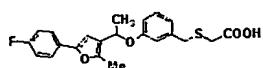
【0729】

実施例 6 (29)

[(3- {1- [-5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] エトキシ} ベンジル) チオ] 酢酸

【0730】

【化205】



【0731】

アモルファス粉末; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.62 (3H, d), 2.34 (3H, s), 3.02 (2H, s), 3.78 (2H, s), 5.26 (1H, q), 6.55 (1H, s), 6.77-6.90 (3H, m), 7.02 (2H, t), 7.19 (1H, t), 7.55 (2H, dd).

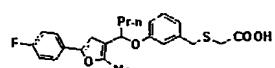
【0732】

実施例 6 (30)

[(3- {1- [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] プトキシ} ベンジル) チオ] 酢酸

【0733】

【化206】



【0734】

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.96 (3H, t), 1.33-1.58 (2H, m), 1.70-1.87 (1H, m), 1.94-2.09 (1H, m), 2.34 (3H, s), 3.00 (2H, s), 3.77 (2H, s), 5.04 (1H, t), 6.51 (1H, s), 6.75-6.88 (3H, m), 7.02 (2H, t), 7.17 (1H, t), 7.54 (2H, dd).

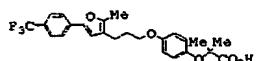
【0735】

実施例6 (31)

2-メチル-2-[4-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェノキシ]プロピオン酸

【0736】

【化207】



【0737】

融点123-124°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.54 (6H, s), 1.97-2.04 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.57 (2H, t), 3.92 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.76-6.94 (4H, m), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

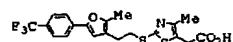
【0738】

実施例6 (32)

{4-メチル-2-[(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)チオ] -1, 3-チアゾール-5-イル}酢酸

【0739】

【化208】



【0740】

融点130-132°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.31, 2.32 (6H, each s), 2.81 (2H, t), 3.31 (2H, t), 3.71 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.57 (2H, t), 7.66 (2H, d).

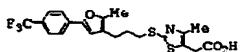
【0741】

実施例6 (33)

{4-メチル-2-[(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロピル)チオ] -1, 3-チアゾール-5-イル}酢酸

【0742】

【化209】



〔0743〕

融点110–112°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.82–1.95 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.41–2.45 (2H, m), 3.07 (2H, t), 3.59 (2H, s), 6.53 (1H, s), 7.53 (2H, d), 7.62 (2H, d).

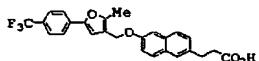
[0 7 4 4]

実施例 6 (3 4)

3-[6-(2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリルメトキシ)-2-ナフチル]プロピオン酸

【0745】

【化210】



[0746]

融点191–192°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.44 (3H, s), 2.76 (2H, t), 3.09 (2H, t), 4.97 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.15–7.20 (2H, m), 7.31 (1H, dd) 7.57–7.60 (3H, m), 7.66–7.72 (4H, m).

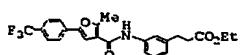
[0747]

実施例 7

3-[3-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロイ
ル|アミノ)フェニル]プロピオン酸エチル

[0748]

[化211]



【0749】

水素化ナトリウム (81 mg) のテトラヒドロフラン懸濁液 (5 ml) にジエ

チルホスホノ酢酸エチル (0. 26 ml) を氷冷下で滴下し、30分攪拌した。この反応液にN- (3-ホルミルフェニル) -2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フルアミド (0. 50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を滴下し、0℃で2時間攪拌した。1規定塩酸を加え、酢酸エチルで希釈後、有機層を分離し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール-テトラヒドロフラン溶液 (5 ml-5 ml) に溶解させ、10%パラジウム-炭素を窒素気流下で加えた後、水素置換し、室温で3時間攪拌した。不溶物をろ過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=8:1から5:1) で精製し、目的物 (0. 38 g) を結晶として得た。

融点134-135℃; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.24 (3H, t), 2.63 (2H, t), 2.72 (3H, s), 2.96 (2H, t), 4.13 (2H, q), 6.89 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.23-7.31 (1H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.64 (2H, d), 7.75 (2H, d).

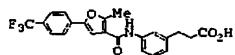
【0750】

実施例8

3- (3- ((2-メチル-5- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -3-フロイル) アミノ) フェニル) プロピオン酸

【0751】

【化212】



【0752】

3- [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロイル} アミノ) フェニル] プロピオン酸エチル (0. 33 g) のテトラヒドロフラン-エタノール溶液 (3 ml-3 ml) に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1. 5 ml) を滴下して室温で1時間攪拌した。1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで希釈後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (245 mg) を結晶として得た。

融点200-201℃; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.62 (2H, t), 2.73 (3H, s), 2.95 (2H, t), 6.97 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.34 (1H, s), 7.54-7.59 (2H, m), 7.64 (2H, d), 7.77 (2H, d), 9.01 (1H, s).

【0753】

【発明の効果】

本発明の化合物（I）およびその薬理学的に許容され得る塩は、P P A R に作用することにより、P P A R に関連する疾患（たとえば、脂質代謝異常症およびその続発症、糖尿病、高脂血症、動脈硬化性疾患およびその続発症（例えば、虚血性心疾患、脳疾患や末梢動脈閉塞症など）、耐糖能不全など）に対する優れた予防・治療作用を示す。このため、哺乳動物（例、ヒト、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等）において、P P A R 制御剤およびP P A R に関連する疾患（たとえば、脂質代謝異常症およびその続発症、糖尿病、高脂血症、動脈硬化性疾患（例えば、虚血性心疾患、脳疾患や末梢動脈閉塞症など）、耐糖能不全など）の予防または治療剤として有用である。さらに、本発明の化合物（I）は、高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤、トリグリセリド低下剤、低密度リポタンパクーコレステロール低下剤、動脈硬化巣の進展抑制剤などにも有用である。

【0754】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Furan or Thiophene Derivatives and Their Use

<130> B02297

<160> 12

<210> 1

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

aacggtacct cagccatgga gcagcctcag gagg 34

<210> 2

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

taagtcgacc cgtagtaca tgtccttgc gatc 34

<210> 3

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 3

ttagaattcg acatggacac caaacatttc ctg 33

<210> 4

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 4

ccctcgagc taagtcattt ggtgcggcgc ctc 33

<210> 5

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 5

tcgacaggggg accaggacaa aggtcacgtt cgggag 36

<210> 6

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

tcgactcccg aacgtgacct ttgtcctggt cccctg 36

<210> 7

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

cccgatctc cccagcgtct tgtcattg 28

<210> 8

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 8

tcaccatggc caagcttta agcgggtc 28

<210> 9

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 9

gtgggtaccg aatgaccat gttgacaca gag 33

<210> 10

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

gggtcgacc aggactctt gctgtacaa gtc 33

<210> 11

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

aaaggatccc gcgatggtgg acacagaaag ccc 33

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 12

cccgtcgact cagtacatgt ccctgttagat ctc 33

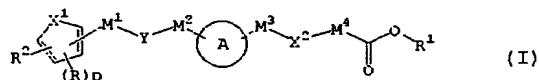
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 脂質代謝異常症、動脈硬化性疾患およびそれらの続発症、糖尿病などの予防・治療剤として有用なフラン誘導体およびチオフェン誘導体を提供する。

【解決手段】 一般式

【化1】



[式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、pは0、1または2を示し、pが2である場合、各Rは同一または異なるっていてもよく、R¹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R²は置換されていてもよい芳香族基を示し、環Aは置換されていてもよい単環性芳香環または置換されていてもよい2環性芳香族縮合環を示し、X¹は酸素原子または硫黄原子を示し、X²は結合手、酸素原子または-S(O)_n-（ここで、nは0、1または2を示す）を示し、Yは結合手、酸素原子、-S(O)_m-、-C(=O)-N(R³)-または-N(R³)-C(=O)-（R³は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、mは、0、1または2を示す）を示し、M¹、M²およびM³は、それぞれ独立して、同一または異なるっていてもよく、結合手または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、M⁴は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示す。] で表される化合物またはその塩。

【選択図】 なし

特願 2002-261873

出願人履歴情報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

1992年 1月 22日

住所変更

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

武田薬品工業株式会社